



Humboldt-Universität Berlin



DISSERTATION

Reorganisation des motorischen Kortex bei Amputierten mit und ohne Phantomschmerz

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät II

Dipl.-Psych. Anke Karl

geboren am 28.02.1969 in Potsdam

Dekan der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

Prof. Dr. Bodo Krause

Gutachter:

1. Prof. Dr. Herta Flor
2. Prof. Dr. Niels Birbaumer
3. Prof. Dr. Hans-Joachim Freund

Datum der Promotion: 04.01.1999

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich den Menschen danken, die den Entstehungsprozeß dieser Arbeit auf vielfältige Weise unterstützt und gefördert haben.

Frau Prof. Dr. Herta Flor, die die Bearbeitung der Thematik und die Durchführung der 64-Kanal-EEG-Untersuchung an ihrem Lehrstuhl ermöglichte, gilt mein erster Dank.

Herrn Prof. Dr. Niels Birbaumer danke ich nicht nur für die Ermöglichung der transkraniellen Magnetstimulation am Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, sondern auch für seinen Enthusiasmus. Beiden danke ich für ihre Gastfreundschaft und die großzügige finanzielle Unterstützung der beiden Studien, die zum größten Teil durch Förderung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) ermöglicht wurde (Bi195/24 und Fl156/16).

Prof. Dr. Werner Lutzenberger danke ich herzlich für seine freundliche Beratung in einigen methodischen und technischen Fragen, für die Überlassung der somatosensorischen Daten der Tübinger Stichprobe sowie für die Unterstützung bei der Überlagerung der somatosensorischen und motorischen Repräsentationen.

Für seine kritische Supervision bei der Datenerhebung und -auswertung, für methodische Hinweise und anregende Diskussionen bin ich Herrn Prof. Dr. Leonardo G. Cohen von der Human Cortical Physiology Unit, National Institutes of Health (NIH) in Bethesda, USA zu ganz besonderem Dank verpflichtet.

Des weiteren danke ich meinen Berliner und Tübinger Kollegen Dr. Werner Mühlnickel, Dipl.-Ing. Rainer Kniesche, MTA Karin Hammer, Dipl.-Psych. Thomas Pinkpank, Dipl.-Psych. Claudia Denke, Dr. Bärbel Knost und Dr. Pedro Montoya sowie Frau cand. psych. Claudia Hruska für ihre unermüdliche Unterstützung und Geduld. Frau Dr. Kersten Villringer und Herrn Dr. Ralf Kurth aus dem Klinikum „Benjamin Franklin“ in Berlin-Steglitz danke ich für die Anfertigung der Magnetresonanzaufnahmen.

Herrn Prof. Dr. Peter Dettmar vom Institut für Humanbiologie und Biopsychologie der Technischen Universität Dresden danke ich vielmals für die Entbindung von allen Lehrverpflichtungen im Wintersemester 1997/98 und die Freiräume zur Fertigstellung dieser Arbeit.

Nicht zuletzt danke ich auch allen Patienten, die an den Untersuchungen teilnahmen und ohne die es die hier vorliegenden Daten nicht gäbe.

Der größte Dank jedoch gilt meinen Eltern, Regina und Rolf Karl aus Sternberg.

Zusammenfassung

Mehrfach konnte in der Literatur ein enger Zusammenhang zwischen der Stärke des Phantomschmerzes und der Reorganisation im somatosensorischen Kortex nachgewiesen werden. Sowohl topographische Veränderungen als auch Veränderungen in der Erregbarkeit zentraler Hirnstrukturen könnten pathologische Veränderungen in Zentren, die an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind, reflektieren. Zahlreiche Befunde zur Reorganisation des motorischen Systems indizieren eine größere kortikale Repräsentation von Muskeln, die der Amputation benachbart sind (auf Kosten des deafferenzierten Areals), und höhere Erregbarkeit dieser Repräsentationen in der Hemisphäre kontralateral zur Amputation. Es ist naheliegend, daß aufgrund der engen anatomisch-funktionellen Verbindung des somatosensorischen und des motorischen Systems Patienten mit Phantomschmerz auch eine stärkere kortikale Reorganisation im Motorkortex aufweisen als Amputierte ohne Phantomschmerz. Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht die Frage, inwieweit es zwischen der sensorimotorischen Reorganisation und dem Phantomschmerz einen Zusammenhang gibt. Des weiteren wurde untersucht, ob Patienten mit Phantomschmerz eine generelle, unspezifische Erhöhung der kortikalen Erregbarkeit aufweisen.

Zur Klärung dieser Fragestellung wurden zwei Studien durchgeführt. In der *ersten* Untersuchung wurde an 10 unilateral Armamputierten mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) und der Überlagerung somatosensorischer Potentiale (SEPs) und Magnetresonanztomographie ein enger Zusammenhang zwischen der Stärke des Phantomschmerzes und der sensorimotorischen Reorganisation nachgewiesen. In der *zweiten* Untersuchung wurde ebenfalls an 10 unilateral Armamputierten mittels funktioneller Lokalisation bewegungsinduzierter kortikaler Potentiale (bikP) in einem steady-state-Paradigma eine signifikant größere Reorganisation des motorischen Kortex bei Patienten mit Phantomschmerz nachgewiesen. Ebenfalls konnte bei diesen Patienten eine signifikant erhöhte unspezifische kortikale Aktivierung in einem visuellen Oddball-Paradigma nachgewiesen werden. Die motorische Reorganisation war in beiden Untersuchungen ebenfalls eng assoziiert mit einem geringen Ausmaß an täglicher Prothesebenutzung.

Die Bedeutung dieser Ergebnisse wird vor dem Hintergrund des aktuellen Forschungsstandes diskutiert.

Stichwörter: kortikale Reorganisation, sensorimotorische Reorganisation, Phantomschmerz, Amputation

Abstract

Several studies report a close relationship between the intensity of phantom limb pain in amputees and the amount of reorganization of the somatosensory cortex. Both topographic changes as well as changes of the excitability of central brain structures could reflect pathological alterations in brain structures that are involved in the processing of pain. Numerous findings on motor reorganization indicate larger cortical representations of muscles adjacent to the amputation (at the expense of the deafferented area) and increased excitability of these representations at the hemisphere contralateral to the amputation. Because of the close anatomical and functional connections between the somatosensory and motor system, it is likely that patients with phantom pain also show a higher amount of reorganization in the motor cortex than amputees without phantom pain. Therefore this thesis addresses the question if there is a relationship between sensorimotor reorganization and phantom limb pain. Furthermore, it was investigated if amputees with phantom limb pain also show rather nonspecific increases of cortical excitability.

To answer these questions two studies were conducted. *First*, using transcranial magnetic stimulation (TMS) and neuroelectric source imaging of somatosensory evoked potentials (SEPs), the sensorimotor reorganization was investigated in 10 upper limb amputees with unilateral amputations. This study revealed a close relationship between severe phantom pain and a high amount of sensorimotor reorganization. *Second*, using neuroelectric source imaging of steady-state movement-related cortical potentials (MRCPs), a similar relationship between sensorimotor reorganization and phantom pain was shown in 10 upper limb amputees with unilateral amputations. Additionally, using a visual oddball paradigm, it was found that phantom pain was also accompanied by rather nonspecific increases of cortical excitability. In both studies, motor reorganization was closely correlated with a lower amount of daily prosthesis use.

The results of the two studies are discussed with reference to recent research on cortical reorganization subsequent to deafferentation.

Key words: cortical reorganization, sensorimotor reorganization, phantom limb pain, amputation

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|------------|
| EINLEITUNG..... | 9 |
| 1 PHANTOMSCHMERZ..... | 10 |
| 1.1 DEFINITION UND BESCHREIBUNG, KLASSIFIKATION, PRÄVALENZ | 10 |
| 1.1.1 <i>Definition und Beschreibung, Abgrenzung von nichtschmerzhaften Phantomempfindungen sowie Stumpfschmerz und Stumpfeempfindungen.....</i> | <i>10</i> |
| 1.1.2 <i>Prävalenz von Phantomschmerz und anderen Wahrnehmungsphänomenen.....</i> | <i>13</i> |
| 1.2 ANSÄTZE ZUR ÄTIOLOGIE UND MECHANISMEN DER AUFRECHTERHALTUNG DES PHANTOMSCHMERZES | 14 |
| 1.2.1 <i>Exkurs: Grundlagen von Nozizeption und Schmerz.....</i> | <i>14</i> |
| 1.2.2 <i>Physiologische Erklärungsansätze - Pathophysiologie von Phantomschmerz</i> | <i>21</i> |
| 1.2.3 <i>Psychologische Aspekte</i> | <i>26</i> |
| 1.2.4 <i>Psychophysiologische Ansätze und Befunde</i> | <i>29</i> |
| 1.2.5 <i>Die Rolle des Prothese- und Stumpfgebrauchs.....</i> | <i>31</i> |
| 2 PHANTOMSCHMERZ UND KORTIKALE REORGANISATION | 33 |
| 2.1 EXKURS: DEFINITION UND BESCHREIBUNG ZUGRUNDELIEGENDER NEUROBIOLOGISCHER MECHANISMEN KORTIKALER REORGANISATION | 33 |
| 2.2 PHANTOMSCHMERZ UND REORGANISATION IM SOMATOSENSORISCHEN SYSTEM..... | 42 |
| 2.2.1 <i>Exkurs: Zur Rolle subkortikaler und kortikaler Strukturen bei der somatosensorischen Informationsverarbeitung.....</i> | <i>42</i> |
| 2.2.2 <i>Befunde zu Phantomschmerz und Reorganisation im somatosensorischen System</i> | <i>43</i> |
| 2.3 PHANTOMSCHMERZ UND UNSPEZIFISCHE KORTIKALE REORGANISATION..... | 49 |
| 2.4 PHANTOMSCHMERZ UND REORGANISATION IM MOTORISCHEN KORTEX..... | 50 |
| 2.4.1 <i>Exkurs: Neurobiologische Grundlagen der Willkürmotorik.....</i> | <i>50</i> |
| 2.4.2 <i>Verletzungsbedingte Plastizität im motorischen Kortex.....</i> | <i>59</i> |
| 2.4.2.1 <i>Verletzungsbedingte Plastizität motorischer Repräsentationen nach peripheren Nervenläsionen (Deafferenzierung, Amputation).....</i> | <i>59</i> |
| 2.4.2.1.1 <i>Tierexperimentelle Befunde zur verletzungsbedingten Plastizität motorischer Repräsentationen nach peripheren Nervenläsionen (Deafferenzierung, Amputation).....</i> | <i>59</i> |
| 2.4.2.1.2 <i>Humanexperimentelle Befunde zur verletzungsbedingten Plastizität motorischer Repräsentationen nach peripheren Nervenläsionen (Deafferenzierung, Amputation).....</i> | <i>60</i> |
| 2.4.2.2 <i>Verletzungsbedingte Plastizität motorischer Repräsentationen nach zerebralen Läsionen.....</i> | <i>68</i> |
| 2.4.3 <i>Lern- und nutzungsbedingte Plastizität im motorischen Kortex.....</i> | <i>69</i> |
| 2.4.3.1 <i>Tierexperimentelle Befunde zur lern- und nutzungsbedingten Plastizität im motorischen Kortex</i> | <i>69</i> |
| 2.4.3.2 <i>Humanexperimentelle Befunde zur lern- und nutzungsbedingten Plastizität im motorischen Kortex.....</i> | <i>71</i> |
| 2.5 ZUSAMMENHANG ZWISCHEN SOMATOSENSORISCHER UND MOTORISCHER PLASTIZITÄT | 75 |
| 3 METHODEN ZUR MESSUNG DES ZUSAMMENHANGS ZWISCHEN PHANTOMSCHMERZ UND KORTIKALER REORGANISATION..... | 79 |
| 3.1 PSYCHOMETRISCHE VERFAHREN ZUR MESSUNG DES PHANTOMSCHMERZES | 79 |
| 3.2 ABLEITUNG SOMATOSENSORISCH-EVOZIERTER POTENTIALE ZUR NICHTINVASIVEN MESSUNG DER PLASTIZITÄT IM SOMATOSENSORISCHEN KORTEX BEIM MENSCHEN..... | 82 |
| 3.3 NICHTINVASIVE METHODEN ZUR MESSUNG DER PLASTIZITÄT DES MOTORISCHEN KORTEX BEIM MENSCHEN | 83 |
| 3.3.1 <i>Die transkranielle Magnetstimulation (TMS).....</i> | <i>83</i> |
| 3.3.1.1 <i>Beschreibung und physiologische Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation</i> | <i>83</i> |
| 3.3.1.2 <i>Die Kartierung motorischer Muskelrepräsentationen</i> | <i>88</i> |
| 3.3.1.3 <i>Zur Reliabilität und Validität der TMS.....</i> | <i>89</i> |
| 3.3.2 <i>Ereigniskorrelierte motorische Hirnpotentiale (Movement-related cortical potentials, MRCP) 92</i> | <i>92</i> |
| 3.3.2.1 <i>Beschreibung und physiologische Grundlagen ereigniskorrelierter motorischer Hirnpotentiale</i> | <i>92</i> |
| 3.3.2.2 <i>Zur Repräsentation und Topographie von Motorpotentialen nach einfachen Hand-, Mund- und Fußbewegungen.....</i> | <i>97</i> |
| 3.3.2.3 <i>Zur Reliabilität und Validität der Ableitung motorischer Hirnpotentiale.....</i> | <i>99</i> |
| 3.3.3 <i>Überlagerung von Elektroenzephalographie und Magnetresonanztomographie - Methoden der Quellenlokalisation.....</i> | <i>100</i> |
| 3.3.3.1 <i>Methoden der Quellenlokalisationen.....</i> | <i>101</i> |
| 3.3.3.2 <i>Zur Reliabilität und Validität der Quellenlokalisation.....</i> | <i>103</i> |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 3.4 | DIE UNTERSUCHUNG UNSPEZIFISCHER KORTIKALER ERREGUNGSMUSTER ALS INDIKATOREN FÜR EINE UNSPEZIFISCHE KORTIKALE REORGANISATION MITTELS EINES VISUELLEN ODDBALL-PARADIGMAS | 104 |
| 4 | ZUSAMMENFASSUNG DER PROBLEMLAGE: ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN SENSORIMOTORISCHER UND UNSPEZIFISCHER REORGANISATION, PROTHESEGEBRAUCH UND PHANTOMSCHMERZ | 106 |
| 5 | ALLGEMEINE UND SPEZIELLE FRAGESTELLUNGEN | 113 |
| 5.1 | ALLGEMEINE FRAGESTELLUNG | 113 |
| 5.2 | SPEZIELLE FRAGESTELLUNGEN | 113 |
| 6 | METHODISCHES VORGEHEN ZUR UNTERSUCHUNG DER FRAGESTELLUNGEN | 114 |
| 6.1 | STUDIE I: UNTERSUCHUNG DER KORTIKALEN PLASTIZITÄT IM MOTORKORTEX MITTELS TRANSKRANIELLER MAGNETSTIMULATION UND ÜBERLAGERUNG MIT DER SOMATOSENSORISCHEN REORGANISATION | 114 |
| 6.1.1 | <i>Untersuchung der kortikalen Plastizität im Motorkortex mittels transkranieller Magnetstimulation</i> | 114 |
| 6.1.2 | <i>Überlagerung motorischer und somatosensorischen Reorganisation</i> | 115 |
| 6.1.3 | <i>Hypothesen der Studie I</i> | 115 |
| 6.1.4 | <i>Stichprobe</i> | 120 |
| 6.1.5 | <i>Prozedur der Datengewinnung</i> | 121 |
| 6.1.5.1 | Die Erfassung von schmerzhaften und nichtschmerzhaften Phantom- und Stumpfeempfindungen sowie des Prothesegebrauchs | 123 |
| 6.1.5.1.1 | Die Erfassung von Phantomempfindungen und Phantomschmerzen | 123 |
| 6.1.5.2 | Die Erfassung des Stumpf- und Prothesegebrauchs | 126 |
| 6.1.5.3 | Die Bestimmung der Topographie der motorischen Hand- und Gesichtsmuskelrepräsentationen mittels transkranieller Magnetstimulation | 127 |
| 6.1.5.4 | Messung der somatosensorisch evozierten Potentiale | 128 |
| 6.1.6 | <i>Prozedur der Datenanalyse</i> | 129 |
| 6.1.6.1 | Analyse der psychometrischen Instrumente | 129 |
| 6.1.6.2 | Analyse der motor-evozierten Potentiale (MEPs), der somatosensorisch evozierten Potentiale und Überlagerung motorischer und somatosensorischer Repräsentationen | 130 |
| 6.1.6.2.1 | Datenreduktion | 130 |
| 6.1.6.2.2 | Überlagerung der motorischen Muskelrepräsentationen und der somatosensorischen Aktivität | 133 |
| 6.1.6.2.3 | Statistische Analyse | 134 |
| 6.1.7 | <i>Ergebnisse</i> | 134 |
| 6.1.8 | <i>Hypothesengeleitete Zusammenfassung</i> | 165 |
| 6.1.9 | <i>Diskussion der Ergebnisse</i> | 166 |
| 6.1.9.1 | Interpretation | 166 |
| 6.1.9.2 | Methodenkritische Diskussion | 168 |
| 6.2 | STUDIE II: UNTERSUCHUNG DER PLASTIZITÄT IN DEN MOTORISCHEN KORTEXAREALEN MITTELS EREIGNISKORRELIERTER MOTORISCHER HIRNPOTENTIALE SOWIE UNTERSUCHUNG GLOBALER KORTIKALER ERREGUNGSMUSTER MITTELS EINES VISUELLEN ODDBALL-PARADIGMAS | 169 |
| 6.2.1 | <i>Untersuchung der Plastizität in den motorischen Kortexarealen mittels ereigniskorrelierter motorischer Hirnpotentiale</i> | 169 |
| 6.2.2 | <i>Untersuchung globaler kortikaler Erregungsmuster mittels eines visuellen Oddball-Paradigmas</i> | 170 |
| 6.2.3 | <i>Hypothesen der Studie II</i> | 170 |
| 6.2.4 | <i>Stichprobe</i> | 174 |
| 6.2.5 | <i>Prozedur der Datengewinnung</i> | 175 |
| 6.2.5.1 | Die Erfassung von Phantomempfindungen und -schmerzen sowie des Prothesegebrauchs | 175 |
| 6.2.5.2 | Die Erfassung ereigniskorrelierter motorischer Hirnpotentiale bei einfachen Finger-, Fuß- und Zungenbewegungen sowie die Erfassung der P3 | 178 |
| 6.2.5.2.1 | Geräte und Materialien | 178 |
| 6.2.5.2.2 | Ablauf der Untersuchung | 179 |
| 6.2.6 | <i>Prozedur der Datenanalyse</i> | 180 |
| 6.2.6.1 | Analyse der psychometrischen Instrumente | 180 |
| 6.2.6.2 | Analyse der ereigniskorrelierten motorischen Hirnpotentiale (bikPs) | 180 |
| 6.2.6.2.1 | Datenreduktion | 180 |
| 6.2.6.2.2 | Dipollokalisierung und Berechnung der kortikalen Reorganisation | 182 |
| 6.2.6.2.3 | Statistische Analyse | 183 |
| 6.2.6.3 | Analyse der P3 nach visuellem Oddball-Paradigma | 184 |
| 6.2.6.3.1 | Datenreduktion | 184 |
| 6.2.6.3.2 | Statistische Analyse | 184 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 6.2.7 | <i>Ergebnisse</i> | 185 |
| 6.2.8 | <i>Hypothesengeleitete Zusammenfassung</i> | 205 |
| 6.2.9 | <i>Diskussion der Ergebnisse</i> | 206 |
| 6.2.9.1 | Interpretation | 206 |
| 6.2.9.2 | Methodenkritische Diskussion..... | 208 |
| 7 | ALLGEMEINE DISKUSSION | 210 |
| 8 | AUSBLICK | 220 |
| 9 | LITERATUR | 222 |

Einleitung

Phantomschmerz wurde erstmalig von dem französischen Militäarchirurgen Ambroise Paré (1554) beschrieben und der Begriff „Phantom“ zur Bezeichnung von Empfindungen in einem nicht mehr vorhandenen Körperteil von Mitchell (1872) geprägt.

Die Prävalenz des Phantomschmerzes ist mit etwa 60-80 % (Döbler & Zenz, 1993; Sherman, 1989) sehr hoch und indiziert, daß Phantomschmerz nach einer Amputation ein bedeutendes Gesundheitsproblem darstellt. Seine Genese ist bislang ungeklärt und meist gilt Phantomschmerz als sehr behandlungsresistent. Ätiologisch werden periphere, spinale und supraspinale sowie psychologische Mechanismen diskutiert (Katz, 1992).

In jüngster Zeit sind plastische Veränderungen (Reorganisation) im somatosensorischen und nozizeptiven System auf kortikaler und subkortikaler Ebene in Zusammenhang mit der Entstehung und Aufrechterhaltung von Phantomschmerz gebracht worden. Lange Zeit nahm man an, daß das adulte Nervensystem ein stabiles unveränderbares System fest verbundener Neuronengruppen ist. Tierexperimentelle Arbeiten lieferten jedoch Befunde, daß verletzungsbedingte Veränderungen nach peripheren Nervenläsionen auch im adulten Kortex auftreten (Merzenich, Nelson, Stryker, Cynader, Schoppmann & Zook, 1984). Diese Veränderungen können sich in der Größenordnung mehrerer Zentimeter bewegen (Pons, Garraghty, Ommaya, Kaas, Taub & Mishkin, 1991). Phantomschmerz konnte in mehreren Studien auf Reorganisation im somatosensorischen Kortex zurückgeführt werden (Flor, Elbert, Knecht, Wienbruch, Pantev, Birbaumer, Larbig & Taub 1995; Reshetnyak, Kukushkin, Ovechkin, Smirnova & Gnezdilow, 1996; Birbaumer, Lutzenberger, Montoya, Larbig, Unertl, Töpfner, Taub & Flor, 1997; Montoya, Ritter, Huse, Larbig, Braun, Töpfner, Lutzenberger, Grodd, Flor & Birbaumer, 1998). Sowohl topographische Veränderungen als auch Veränderungen in der Erregbarkeit zentraler Hirnstrukturen könnten pathologische Veränderungen in Zentren, die an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind, reflektieren. Im Gegensatz dazu konnten Flor, Mühlnickel, Karl, Denke, Grüsser & Taub (1998) die Genese nichtschmerzhafter Phantomempfindungen auf eine veränderte Aktivierung in der Area 5 des posterior-parietalen Kortex zurückführen.

Zahlreiche Befunde zur Reorganisation des motorischen Systems nach einer Amputation liegen ebenfalls vor (u.a. Cohen, Bandinelli, Findley & Hallett, 1991; Fuhr, Cohen, Dang, Findley, Haghighi, Oro & Hallett, 1992; Chen, Corwell, Yaseen, Hallett & Cohen, 1998). Die der Amputation benachbarten Muskeln weisen eine größere kortikale Repräsentation

(auf Kosten des deafferenzierten Areals) auf und die kortikale Erregbarkeit dieser Repräsentationen ist höher in der Hemisphäre kontralateral zur Amputation. In den berichteten Studien wurde der Zusammenhang zwischen dem Phantomschmerz und dem Ausmaß der kortikalen Reorganisation bislang nicht systematisch untersucht und die Schmerzstärke wurde nicht quantifiziert. Es ist naheliegend, daß aufgrund der engen anatomisch-funktionellen Verbindung des somatosensorischen und des motorischen Systems Patienten mit Phantomschmerz auch eine stärkere kortikale Reorganisation im Motorkortex aufweisen als Amputierte ohne Phantomschmerz. Die zentrale Hypothese dieser Arbeit ist, daß sich Patienten mit Phantomschmerz von denen ohne Phantomschmerz durch ein größeres Ausmaß an motorischer Reorganisation unterscheiden. Eine weitere Hypothese ist, daß eine starke motorische Reorganisation mit einem hohen Ausmaß an somatosensorischer Reorganisation kongruent ist und mit einem niedrigen täglichen Prothesegebrauch einhergeht. Des weiteren wird erwartet, daß Patienten mit Phantomschmerz sich auch durch ein generell erhöhtes unspezifisches Aktivierungsmuster auszeichnen. Zur Überprüfung dieser Hypothesen wurden zwei Studien durchgeführt. In der *ersten* wurden bei 10 unilateral Armamputierten (davon 5 mit und 5 ohne Phantomschmerz) die Muskelrepräsentationen eines Muskels oberhalb des Stumpfes und einem parallelen Ort auf der intakten Seite (m.biceps brachii) sowie eines Gesichtsmuskels auf der amputierten und der intakten Seite (m.zygomaticus) mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) bestimmt. Bei 6 dieser Patienten (3 mit, 3 ohne Schmerz) wurden die Motorik-Daten mit dem Ausmaß an somatosensorischer Reorganisation verglichen. In der *zweiten* Untersuchung wurden (ebenfalls bei 10 unilateral Armamputierten) die funktionelle Lokalisation bewegungsinduzierter kortikaler Potentiale (bikP) auf schnelle, repetitive Extensionen der intakten Hand, der Füße (unilaterale Bewegungen) sowie der Zunge mittels Überlagerung von Multikanal-EEG und MRT ermittelt. Die Generatoren der gemittelten Potentiale für Fuß-, Hand- und Mundbewegungen wurden mittels Quellenlokalisierung an einem Vier-Schalen-Modell bestimmt. Des weiteren wurden die P3-Amplituden in einem visuellen Oddball-Paradigma ermittelt, um Aussagen über eine generell erhöhte kortikale Erregbarkeit bei Phantomschmerz treffen zu können. In beiden Studien wurden Intensität, Qualität und Häufigkeit schmerzhafter und nichtschmerzhafter Phantom- und Stumpfempfindungen sowie der Stumpf- und Prothesegebrauch mittels standardisierter psychometrischer Verfahren, die auf Reliabilität und Validität geprüft sind, erfaßt.

1 **Phantomschmerz**

1.1 **Definition und Beschreibung, Klassifikation, Prävalenz**

1.1.1 **Definition und Beschreibung, Abgrenzung von nichtschmerzhaften Phantomempfindungen sowie Stumpfschmerz und Stumpfempfindungen**

Phantomschmerz wurde erstmals von Ambroise Paré (1554), einem französischen Militäarchirurgen, beschrieben (Keil, 1990). In einer hermeneutischen Analyse des Postamputationssyndroms unterschied er zwischen präamputativem Schmerz ("la douleur est parties mortes") und postamputativen Phänomenen. Bei den postamputativen Phänomenen unterschied er Stumpfschmerz von Empfindungen im Phantom ("faux sentiments"). Er unterschied auch die Empfindungen im Phantomglied: so wurden nichtschmerzhafte exterozeptive Empfindungen sowie Phantomschmerz ("la douleur est parties amputées") als getrennte Entitäten beschrieben. Paré charakterisierte Phantomschmerz als psychogenes Schmerzsyndrom mit verschlepptem, intermittierendem und verzögertem Beginn ("se plaindre fort") und Modifizierbarkeit durch exogene Faktoren wie z.B. Wettereinflüsse ("les causes froides") und psychologische Faktoren. Er riet ab von chirurgischen Manipulationen am Stumpf als Behandlung des Phantomschmerzes und bot zwei ätiologische Modelle neurologischer Natur als Erklärung der Entstehung des Phantomschmerzes an: periphere Veränderungen im Stumpf sowie ein Gedächtnis, das einen zerebralen Entstehungsort indiziert, und eine Allogenese im Hirn annimmt (Keil, 1990).

Im vergangenen Jahrhundert wurden Phantomempfindungen ebenfalls von Bell (1830) beschrieben und der Begriff „Phantom“ für diese Phänomene von Mitchell (1872) eingeführt. Seit der erstmaligen Erwähnung des Phantomphänomens wurden 4 voneinander zu unterscheidende klinische Entitäten beschrieben, die nach einer Amputation auftreten können: Phantomschmerz, nichtschmerzhafte Phantomempfindungen (beide können spontan auftreten oder durch Berührung ausgelöst werden, s.u.), Stumpfschmerz und nichtschmerzhafte Stumpfempfindungen.

Phantomschmerz ist ein noxisches sensorisches Phänomen eines fehlenden Gliedes. Die Internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (International Association for the Study of Pain (IASP), 1986) definiert Phantomschmerz als „Schmerz, der sich auf ein

chirurgisch entferntes Glied oder Teil eines Gliedes bezieht“.

Für den Phantomschmerz gibt es keinen typischen Schmerzcharakter – es wurden verschiedene Schmerzqualitäten berichtet (Döbler & Zenz, 1993). Die Qualität von Phantomschmerz ist variabel - 2 Typen sind allgemein vorherrschend. Ein Typ ist *brennend oder klopfend*, der andere wird als abnorme *ischämische* Mißempfindung im Phantomglied beschrieben, die von mild bis fürchterlich reicht (Carlen, Wall, Nadvorna & Steinbach, 1978). Häufig beschreiben die Patienten ihren Schmerz als brennend, kribbelnd, pochend, verkrampft, stoßend oder schießend (Melzack, 1992; Sherman, 1993). Qualität, Intensität, Häufigkeit und Dauer des Phantomschmerzes variieren individuell (Sherman & Arena, 1992; Döbler & Zenz, 1993). Bei 75% der Fälle tritt er attackenförmig und verstärkt im distalen Bereich des amputierten Gliedes auf. Katz und Melzack (1990) berichten, daß bei 57% der Patienten der Phantomschmerz im Charakter und in der Lokalisation mit dem Schmerz unmittelbar vor der Amputation übereinstimmt. Patienten mit präamputativem Schmerz entwickelten auch häufiger Phantomschmerz. Jensen und Rasmussen (1995) fanden eine solche Übereinstimmung bei 36% der Patienten. Der Phantomschmerz gilt als relativ behandlungsresistent – nur etwa 7% der Patienten berichten eine bedeutsame Linderung des Schmerzes nach einer Behandlung (Sherman, 1989).

Bei *nichtschmerzhaften Phantomempfindungen* handelt es sich dagegen um eine sensorische Wahrnehmung eines fehlenden Gliedes, die nichtschmerzhaft ist (Jensen & Rasmussen, 1989) und bei fast allen Amputierten auftritt (siehe Kapitel 1.1.2. zur Prävalenz). Bei der Beschreibung der Qualität der nichtschmerzhaften Phantomempfindungen findet man einfache Wahrnehmungen von Berührung, Temperatur, Druck oder Kribbeln bzw. Jucken oder komplexere Wahrnehmungen wie ein Gefühl für Position, Länge, Volumen des Phantoms sowie die Empfindung spontaner, gewollter oder assoziierter Bewegungen des Phantoms. Drei klinische Charakteristika von Phantomphänomenen wurden beschrieben (Jensen & Rasmussen, 1989): *Kinästhetisch* (Position, Länge, Volumen), *kinetisch* (willkürliche, spontane und zusammenhängende Bewegungen) und *exterozeptive/kutane* Empfindungen (Berührung, Druck, Jucken). Die nichtschmerzhaften Phantomempfindungen sind ebenfalls lebhafter und stabiler im distalen Bereich des amputierten Gliedes (Jensen & Rasmussen, 1995). Eine spezielle nichtschmerzhafte Phantomempfindung ist das *Teleskopphänomen*. Es wurde erstmals beschrieben und benannt von Gueniot (1861). Dies ist ein Prozeß, bei dem die

Phantomempfindung schrumpft und die Finger der Phantomhand bzw. der Phantomfuß werden als direkt am Stumpf befestigt wahrgenommen. In den meisten Fällen wird eine subjektiv wahrgenommene Verkürzung des Phantomgliedes berichtet, in einigen Fällen sogar ein vollständiges Hineinwandern in den Stumpf (Weiss & Fishman, 1963; Spitzer, Böhler, Weisbrod & Kischka, 1995). Zuweilen wird auch eine Verkleinerung des Phantomgliedes, z.B. auf die Größe einer Kinderhand, wahrgenommen (Katz, 1992; Spitzer et al., 1995). Dieser Prozeß erfolgt schrittweise mit einer Inzidenz von ca. 25-75% und ist innerhalb der ersten Jahre nach der Amputation abgeschlossen. Es scheint häufiger bei Arm- als bei Beinamputierten aufzutreten (Henderson, 1948) und tritt gewöhnlich häufiger zusammen mit nichtschmerzhaften Phantomempfindungen auf. Die physiologische Erklärung des Teleskops ist unklar (Wesolowski & Lema, 1993).

Ein weiteres Phänomen sind die sogenannten *übertragenen Phantomempfindungen* („referred sensations“). Bei diesen handelt es sich um schmerzhaftes und nichtschmerzhaftes Empfindungen im Phantomglied, die durch taktile oder schmerzhaftes Stimulation im Gesicht, Stumpf (Cronholm, 1951; Ramachandran, Rogers-Ramachandran & Stewart, 1992a; Ramachandran, Stewart & Rogers-Ramachandran, 1992b) als auch an anderen Bereichen des Körpers (Knecht, Henningsen, Elbert, Flor, Höhling, Pantev, Birbaumer & Taub, 1995; Knecht, Henningsen, Elbert, Flor, Höhling, Pantev & Taub, 1996; Knecht, Henningsen, Höhling, Elbert, Flor, Pantev & Taub, 1998; Karl, Grüsser, Denke, Taub & Flor, 1998) ausgelöst werden können. Bei einigen Patienten kann die Auslösung solcher übertragenen Empfindungen einem topographischen Muster folgen (Cronholm, 1951; Knecht et al., 1995, 1996, 1998; Karl et al., 1998).

Von den Phantomempfindungen sind die Stumpfeempfindungen zu unterscheiden. *Stumpfschmerz* ist ein schmerzhaftes sensorisches Phänomen, das im Amputationsgebiet wahrgenommen wird und entweder in einem eingegrenzten Gebiet lokalisiert sein kann oder diffuser erscheint. Es handelt sich dabei um Schmerzen, die nach der Heilung der Operationsnarbe am Stumpf auftreten. Sie müssen vom postamputativen Wundschmerz abgegrenzt werden. Stumpfschmerz wird oft als stechend, scharf, schießend oder elektrisiert oder bei leichter Berührung als brennend beschrieben. Oftmals tritt er gemeinsam mit Phantomschmerz auf. Häufig ist der Stumpf kalt, zyanotisch und atrophiert und reagiert oft sehr empfindlich auf Berührungen. Stumpfschmerz kann leicht durch mechanische Reizung ausgelöst werden (z.B. durch die Prothese), kann sich aber auch bei Ermüdung und Wetterwechsel verstärken (Sherman, 1983). *Nichtschmerzhaftes*

Stumpfempfindungen äußern sich in den nichtschmerzhaften Phantomempfindungen vergleichbaren Gefühlsqualitäten (z.B. kribbeln, jucken). Bei etwa 50% der Amputierten treten gelegentlich spontane Bewegungen des Stumpfes auf („Stumpfschlagen“), deren Ausmaß von leichten Zuckungen bis zu schweren klonischen Kontraktionen reicht (Jensen & Rasmussen, 1995).

1.1.2 Prävalenz von Phantomschmerz und anderen Wahrnehmungsphänomenen

Zur Prävalenz von *Phantomschmerz* gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben. Diese variieren von 2-97 % (Jensen & Rasmussen, 1995). Die Mehrzahl der Autoren ist sich jedoch darüber einig, daß Phantomschmerz nach einer Amputation sehr häufig auftritt. Nach Sherman (1989) leiden etwa 80% der Amputierten an Phantomschmerz. Döbler und Zenz (1993) berichten von 60-70% der Amputierten. Bei 5-10% tritt der Phantomschmerz häufiger als nur gelegentlich auf (Melzack, 1992). Bei 85% tritt der Phantomschmerz bereits kurz nach der Amputation auf (Gillis, 1964), aber auch ein verspäteter Beginn ist möglich (Melzack, 1992). Die unterschiedlichen Zahlenangaben sind wahrscheinlich auf Definitionsprobleme (z.B. Nichtunterscheidung von schmerzhaften und nichtschmerzhaften Phantomempfindungen), Unterschiede in der Stichprobenrekrutierung (Stannard, 1993) oder auf unterschiedliche Zeiten des Zurückliegens der Amputation in den Untersuchungen zurückzuführen, da direkt nach der Amputation beinahe bei jedem Patienten Phantomschmerzen auftreten und diese mit der Zeit schwächer werden können, d.h. die schmerzhaften Episoden nehmen ab (Jensen & Rasmussen, 1995). Sie fanden in einer Längsschnittuntersuchung, daß eine Woche nach der Amputation 72% der Amputierten unter Phantomschmerz litten, 6 Monate später 65% der Patienten, nach 2 Jahren 59% (wobei davon 21% unter täglichen Schmerzattacken litten).

Die Prävalenz der *nichtschmerzhaften Phantomempfindungen* liegt bei 80-100% - sie scheinen eine normale Folge der Amputation zu sein (Sherman, 1989). Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Amputation jünger als 6 Jahre waren, werden kaum Phantomempfindungen beobachtet (Jensen & Rasmussen, 1995). Das *Teleskopphänomen* tritt bei etwa 30% der Amputierten auf (Katz, 1992; Spitzer et al., 1995).

Die Prävalenz von *Stumpfschmerz* nach einer Amputation liegt bei etwa 60 % (Döbler & Zenz, 1993). Im Verlauf fanden Jensen und Rasmussen (1995) Stumpfschmerz eine Woche

nach der Amputation bei 57% der Patienten, zwei Jahre später nur noch bei 21%.

Über die Prävalenz der *übertragenen Empfindungen* gibt es keine einheitlichen Daten. Es scheint sich dabei um ein relativ seltenes Phänomen zu handeln mit einer Inzidenz von ca. 20-87 % (Flor, Mühlnickel, Karl, Denke, Grüsser & Taub, 1998; Knecht et al., 1995, 1996; Karl et al., 1998). Topographisch auslösbare übertragene Empfindungen scheinen noch seltener aufzutreten – mit einer Inzidenz von 5-20 % (Flor et al., 1998; Knecht et al., 1995, 1996; Karl et al., 1998).

1.2 Ansätze zur Ätiologie und Mechanismen der Aufrechterhaltung des Phantomschmerzes

Bevor näher auf die Ätiologie des Phantomschmerzes eingegangen wird, soll ein kurzer Exkurs in die Nozizeption als Spezialform sensorischer Informationsverarbeitung eingefügt werden, um die Grundlagen spezifischer pathophysiologischer Annahmen zur Entstehung von Phantomschmerz zu verdeutlichen.

1.2.1 Exkurs: Grundlagen von Nozizeption und Schmerz

In der Literatur wird zwischen „Schmerz“ und „Nozizeption“ unterschieden. Dabei bezieht sich Nozizeption auf die Aufnahme, Weiterleitung und zentralnervöse Verarbeitung noxischer, d.h. gewebsschädigender oder potentiell gewebsschädigender Reize, während es sich beim Schmerz um eine komplexe sensorische und emotionale Empfindung handelt, die häufig eine Folge der Aktivierung des nozizeptiven Systems ist. Nicht jede Erregung von Nozizeptoren führt zu Schmerz und Schmerz kann auch ohne eine Erregung von Nozizeptoren auftreten. Nach der „International Association for the Study of Pain (IASP)“ kann Schmerz folgendermaßen definiert werden:

„Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird.“ (1979; S.248-252)

In diesem Exkurs sollen kurz Mechanismen, die an der Aufnahme, Weiterleitung und zentralnervösen Verarbeitung noxischer Stimuli beteiligt sind, dargestellt werden und

aufgezeigt werden, wie die Aktivierung nozizeptiver Bahnen zur Schmerzempfindung führen kann.

Periphere Verarbeitung und Weiterleitung: Bei den Schmerzrezeptoren handelt es sich um freie Nervenendigungen - sie sind größtenteils polymodal, d.h. sie reagieren sowohl auf mechanische, thermische als auch chemische Reize. Es gibt auch unimodale Nozizeptoren, die z.B. nur auf Hitze oder mechanische Reizung reagieren. Die Weiterleitung noxischer Signale erfolgt durch zwei Typen von Nervenfasern: dünne markhaltige A- δ -Fasern und marklose C-Fasern. Thermale und mechanischen Nozizeptoren haben dünn myelinisierte A δ -Fasern mit einem kleinen Durchmesser mit einer Leitungsgeschwindigkeit von ca. 5-30 m/s. Die Aktivierung dieser Rezeptoren ist assoziiert mit scharfem, stechendem Schmerz. Polymodale Nozizeptoren werden durch eine Reihe hochintensiver mechanischer und chemischer Reize sowie Hitze- ($> 45^{\circ}\text{C}$) oder Kältereize aktiviert. Sie haben nichtmyelinisierte C-Fasern mit einem kleinen Durchmesser mit einer langsamen Leitungsgeschwindigkeit von ca. 0.5-2 m/s. Ein noxischer Reiz aktiviert die Nozizeptoren durch Depolarisierung der Membran der sensorischen Endigung.

Durch eine Gewebeschädigung können Nozizeptoren sensibilisiert werden (Hyperalgesie) - die Aktivierungsschwelle wird gesenkt bzw. das Ausmaß der empfundenen Schmerzen durch denselben Stimulus ist erhöht. Hierbei wird unterschieden zwischen primärer und sekundärer Hyperalgesie. Primäre Hyperalgesie meint eine Sensibilisierung der Nozizeptoren am Ort der Gewebsverletzung selbst, während sekundäre Hyperalgesie sich auf umliegendes, nichtverletztes Gewebe bezieht. Insbesondere für noxische Hitzereize konnten Schwellenveränderungen beobachtet werden, während noxische mechanische Reize nicht die Schwelle verringern, sondern sie können umliegende Nozizeptoren, die zuvor nicht auf mechanische Reize reagierten, sensibilisieren. Dies geschieht möglicherweise durch Veränderungen in der synaptischen Effizienz an zentralen Terminalen primärer afferenter Neurone im Rückenmark oder Hirn. Die Ausbreitung der Hyperalgesie in der Peripherie könnte durch eine Sensibilisierung von Nozizeptoren mit diffusen kollateralen Verzweigungen, von denen eine den Verletzungsort innerviert, erfolgen. Die Sensibilisierung von Nozizeptoren nach Verletzung oder Entzündung resultiert aus der lokalen Gewebsverletzung und der Freisetzung einer Reihe von chemischen Mediatoren. Diese haben unterschiedlichen zellulären Ursprung und verringern die Schwelle und aktivieren sogar u.U. die Nozizeptoren. So aktiviert zum Beispiel Histamin, das von verletztem Zellgewebe ausgelöst wird, polymodale

Nozizeptoren, während ATP, Azetylcholin und Serotonin allein oder in Kombination Nozizeptoren für andere Transmitter sensibilisieren. Prostaglandin führt zu Hyperalgesie und sensibilisiert die Nozizeptoren. Bradykinin aktiviert sowohl A δ - als auch C-Nozizeptoren und erhöht die Synthese und Freisetzung des Prostaglandins von umliegenden Zellen. Die Nozizeptoren selbst setzen Peptide frei, die wiederum sensorische Endigungen sensibilisieren. Zum Beispiel trägt die Substanz P zur Ausbreitung von Ödemen und Hyperalgesie durch Vasodilatation und Freisetzung von Histaminen aus Mastzellen (das auch wiederum direkt an den sensorischen Endigungen wirkt) bei. Lokaler Schmerz kann auch empfunden werden, wenn nozizeptive Bahnen zerstört sind. Er kann z.B. spontan auftreten, ohne daß Nozizeptoren aktiviert werden (z.B. nach peripheren Nervenläsionen, Amputationen). Man nimmt an, daß der Schmerz hier auf eine Hyperaktivität der Neuronen des Hinterhorns des Rückenmarks in der deafferenzierten Region des Rückenmarks zurückzuführen ist, die die Illusion vermittelt, daß Schmerz in einem nicht länger existenten Gebiet auftritt (siehe zur Ätiologie Kapitel 1.2.2.). Die Aktivität efferenter Fasern des sympathischen Nervensystems, die peripheren Nervenläsionen folgt, kann auch brennenden Schmerz triggern. Dies nennt man Causalgie. Im Gegensatz zum Deafferenzierungsschmerz kann Causalgie durch Sympathikusblockade oder Entfernung von Katecholaminen aus sympathischen Nervenendigungen gelindert werden. Man nimmt an, daß sympathische efferente Aktivität Schmerz verursacht durch direkte Aktivierung beschädigter nozizeptiver Afferenzen oder durch nichtsynaptischen elektrischen cross-talk (ephaptische Transmission). Chen, Michaelis, Janig & Devor (1996) fanden, daß diese Prozesse vorwiegend durch Alpha2 oder Alpha1-Adrenorezeptoren mediert wird.

Zentrale Weiterleitung: Die zentrale Weiterleitung und Verarbeitung erfolgt vom Rückenmark aus, wo die nozizeptiven Afferenzen an Projektionsneuronen des Hinterhorns enden. Die Projektionsneurone in lamina I erhalten direkten Einstrom von myelinisierten A δ -Faser Nozizeptoren und indirekten Einstrom von unmyelinisierten C-Faser-Nozizeptoren durch Zellinterneurone in lamina II. Sowohl A δ - als auch C-nozizeptive Fasern gabeln sich bei Eintritt in das Rückenmark. Die nozizeptiven Fasern enden primär im oberflächlichen Hinterhorn, welches die marginale Zone (lamina I) und die substantia gelatinosa (lamina II) enthält. Einige A δ -nozizeptive Fasern enden auch tiefer in lamina V. Noxische Reize werden primär (jedoch nicht ausschließlich) über hochschwellige, schnelleitende A- δ -Fasern und durch niedrigschwellige, langsamleitende C-nozizeptive

Fasern weitergeleitet. Diese Fasern wiederum setzen zwei entsprechende Klassen von nozizeptiven Neurotransmittern frei. Die eine Klasse sind die exzitatorischen Aminosäuren (Glutamat, Aspartat) und die andere sind Polypeptide (Substanz P, Calcitonin). Bei den exzitatorischen Aminosäuren handelt es sich primär um L-Glutamat, L-Aspartat und L-Homozystat. Diese Transmitter werden durch schmerzhafte Stimuli ausgelöst und sind für die schnelle Schmerzreaktion verantwortlich (Bereich 0-100 ms). Es gibt verschiedene Rezeptoruntertypen für die exzitatorischen Aminosäuren im Hinterhorn, deren Prinzip N-Methyl-D-Aspartat oder der NMDA-Rezeptor ist. Es gibt mehrere NMDA-Rezeptoren. Der hauptsächliche exzitatorische Aminosäuretransmitter ist Glutamat und wird in den Terminals von A- δ -Fasern und möglicherweise anderen Neuronen gefunden. NMDA-Rezeptoraktivierung kann nur erfolgen, wenn ihr eine Depolarisierung vorausgeht.

Substanz P und Calcitonin werden hauptsächlich freigesetzt durch langsamleitende C-nozizeptive Fasern. Die Freisetzung der Substanz P (des Haupttransmitters dieser Klasse) wird blockiert durch endogene und exogene Opiate. Substanz P trägt bei zur Depolarisierung schmerzspezifischer sekundärer Neurone im Hinterhorn als auch zur Sensitivierung anderer Neurone (wahrscheinlich weiter verbreiteter dynamischer Neurone). Es ist hinlänglich bekannt, daß wiederholtes Feuern von peripheren nozizeptiven Fasern eine Hypererregbarkeit im dorsalen und ventralen Horn des Rückenmarks verursachen kann (hyperirritable foci über den posterioren Kolumnen).

Die Schmerzweiterleitung erfolgt über verschiedene aufsteigende Bahnsysteme, von denen der tractus spinothalamicus (Vorderseitenstrangbahnen) die bekannteste Schmerzbahn darstellt. Diese steigt in Richtung Hirnstamm auf und vereinigt sich dort mit nozizeptiven Afferenzen aus dem Nervus trigeminus auf dem Weg zum Thalamus. Des weiteren gibt es den tractus spinoreticularis und den tractus spinomesencephalicus (siehe Abb.1).

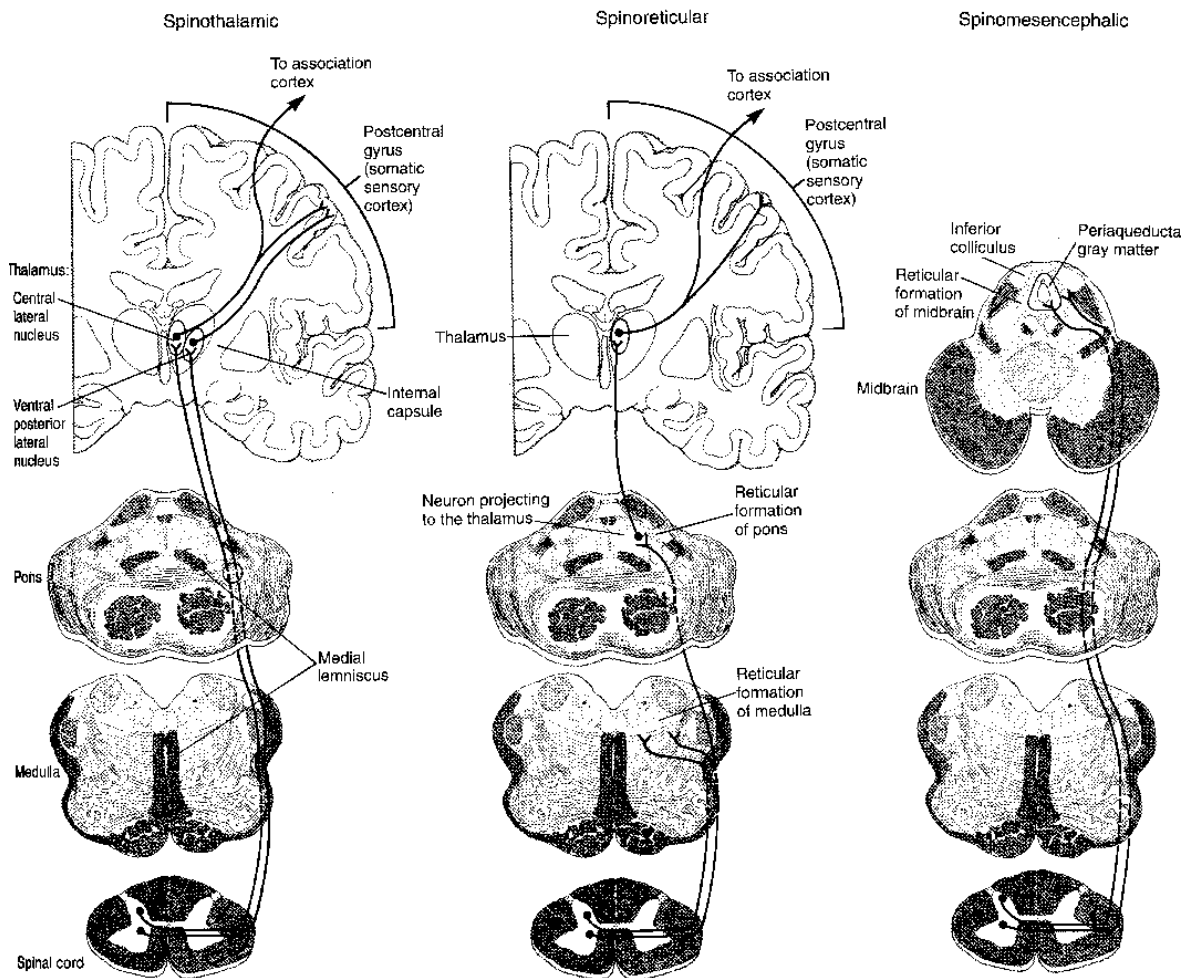


Abbildung 1 Schematische Darstellung der für die Schmerzweiterleitung verantwortlichen aufsteigenden Bahnsysteme (aus Kandel, Schwartz & Jessel, 1991, S.391)

Absteigende Hemmsysteme, körpereigene Schmerzkontrolle: Der menschliche Organismus verfügt über eine Reihe von Möglichkeiten, die Aktivität seiner zentralnervösen nozizeptiven Systeme zu modulieren. Dabei handelt es sich zum einen um das endogene Opiatsystem und zum anderen um deszendierende Hemmsysteme.

Das endogene Opiatsystem (mit den Opiaten Endorphine, Enkephaline und Dynorphin) setzt an der Hemmung der Schmerzempfindung an, ohne wesentliche Beeinflussung der anderen Sinnesmodalitäten. Die Wirkung der Opiate beruht auf der Existenz spezifischer Opiatrezeptoren an den Neuronen des nozizeptiven Systems.

Deszendierende Hemmsysteme nehmen ihren Ursprung in umschriebenen supraspinalen Arealen (nucleus raphé magnus, nucleus paragigantocellularis (oder magnocellularis) der Formatio reticularis) und führen direkt über absteigende Bahnen in das Rückenmark. Ihre Aktivierung hemmt die Weiterleitung nozizeptiver Information im Hinterhorn.

Aufgrund experimenteller Befunde ist anzunehmen, daß die analgetischen Effekte, vermittelt über die deszendierenden Bahnen und die der exogenen und endogenen Opiate, über dieselben neuronalen Systeme vermittelt werden. Die Angriffspunkte zur Hemmung nozizeptiver Signale liegen im Hinterhorn des Rückenmarks. Vermutlich werden die analgetischen Wirkungen aus dem Hirnstamm über mehrere absteigende Bahnsysteme vermittelt unter der Beteiligung monoaminerger Transmitter (Serotonin, Noradrenalin, Dopamin). Willis & Westlund (1997) beschreiben in einem Überblicksartikel die in die deszendierende Schmerzmodulation involvierten Strukturen. Dazu zählen die periaquadukte graue Substanz, der locus coeruleus, das parabrachiale Areal, der nucleus raphé magnus, die retikuläre Formation, der anteriore prätektale Nucleus, der Thalamus, der Kortex sowie limbische Strukturen. Seattle (1995) verwies auf die Rolle der Basalganglien bei der Schmerzmodulation. Nozizeptive Signale können an den sukzessiven synaptischen Umschaltstellen (Relais) entlang ihres gesamten Verlaufs moduliert werden.

Beteiligung der Großhirnrinde an Nozizeption und Schmerz: Schmerzempfindungen sind, ebenso wie alle anderen bewußten Sinneseindrücke nicht ohne die Mitarbeit der Großhirnrinde möglich. Die kortikale Verarbeitung von Schmerz ist ein sehr komplexes Phänomen. Zwei Klassen von Neuronen des somatosensorischen Kortex reagieren auf noxische, periphere Stimuli (Kandel et al., 1991). Eine Klasse hat ein kleines, kontralaterales rezeptives Feld und erhält Einstrom vom ventrobasalen bilateralen nucleus im Thalamus, die andere Klasse ein diffuseres und mehr bilateral repräsentiertes rezeptives Feld und erhält Einstrom von medialen (intralaminaren) thalamischen Kernen. Eine Schwierigkeit bei der Untersuchung der kortikalen Repräsentationen nozizeptiver Verarbeitung ist, daß die thalamischen Kerne, die Einstrom von spinalen, nozizeptiven Neuronen erhalten, in verschiedene Regionen des somatosensorischen Kortex projizieren (Kandel et al., 1991). Bildgebende Verfahren könnten hier weiteren Einblick vermitteln. Andersson, Lilja, Hartwig, Langström, Gordle Handwerker & Torbjörk, (1996) haben versucht, die topographische Repräsentation noxischer Verarbeitung in den somatosensorischen Kortizes (SI und SII) mittels PET zu untersuchen. Dazu wurde bei 6 gesunden Personen mittels intrakutaner Capsaicin-Injektion (die vorrangig C-Fasern aktiviert) Schmerz induziert im Dorsum der rechten Hand und im Dorsum des rechten Fußes. Erhöhte Aktivierungen durch Schmerzinduktion wurden im kontralateralen primären somatosensorischen Kortex (SI), im kontralateralen anterioren Cingulate Kortex und im ipsilateralen anterioren insularen Kortex sowohl während noxischer Hand- als auch

Fußreizung. Während noxischer Stimulation der Hand wurde außerdem der kontralaterale sekundäre somatosensorische Kortex (SII) aktiviert. Interessant war insbesondere, daß SI-Aktivierungen für die Hand- und Fußstimulation räumlich separiert waren, wobei jede Aktivierung entsprechend der Somatotopie für taktile Reize lokalisiert werden konnte. Die Resultate indizieren, daß SI in die räumliche Diskriminierung akuter kutaner Schmerzreize involviert ist. Sie zeigen auch, und das ist wieder für die Unterscheidung zwischen Nozizeption und Schmerz wichtig, daß Schmerz in verschiedenen Hirnzentren verarbeitet wird (z.B. auch limbischen Strukturen), die alle an der letztlichen Empfindung „Schmerz“ beteiligt sind, obwohl sie nicht schmerzspezifisch sind. Coghill, Talbot, Evans, Meyer, Gjedde, Bushnell und Duncan (1994) verglichen die Aktivierung von Hirnstrukturen während der Darbietung schmerzhafter Hitzereize und nichtschmerzhafter Vibrationsreize. Während schmerzhaftes Stimulation kontralaterale Aktivierung in SI, SII, dem anterioren gyrus cinguli, der anterioren Insula, dem SMA und dem Thalamus hervorrief, ergab die vibrotaktile Stimulation eine Aktivierung im kontralateralen SI, bilateral in SII und den posterioren insularen Kortizes. Ein direkter Vergleich der Aktivierungsorte ergab, daß beide Reize eine ähnliche Aktivierung von Regionen des SI und SII bewirkten. Schmerzhaftes Reize aktivierten deutlich stärker die anteriore Insula, die sowohl mit dem somatosensorischen als auch mit dem limbischen System verbunden ist und für das Schmerzgedächtnis von Bedeutung zu sein scheint. Zusammenfassend indizieren die Daten dieser Studie, daß schmerzbezogene Aktivierung, obwohl prädominant kontralateral zu finden, weiter verteilt ist über kortikale und thalamische Regionen als die, die durch nichtschmerzhaftes vibrotaktile Stimulation ausgelöst wird.

Casey, Minoshima, Berger, Koeppe, Morrow & Frey (1994) fanden mittels PET nach Stimulation mit schmerzhaften Hitzereizen signifikante Veränderungen im regionalen kortikalen Blutfluß im kontralateralen Thalamus, im Gyrus cinguli, in SI und SII sowie der Insula. Auch der ipsilaterale SII und der Thalamus sowie das medial-dorsale Mittelhirn und die Vermis zeigten eine erhöhte Aktivierung auf akute schmerzhaftes Hitzereize.

Rainville, Duncan, Price, Carrier & Bushnell (1997) verwendeten Hypnosetechniken, um selektiv die Unangenehmheit noxischer Reize ohne Intensitätsveränderungen zu alterieren, um kortikale Gebiete, die zum Schmerzaffect beitragen, zu differenzieren. PET-Scans wurden abgeleitet während folgender Untersuchungsbedingungen: Wachkontrolle, Hypnosekontrolle, Hypnosesuggestion für erhöhte Angenehmheit vs. Unangenehmheit. Während jedes Scans wurden tonische Stimuli an der linken Hand durch passives

Eintauchen in neutrales (35°C) oder schmerzhaft heißes (47°C) Wasser verabreicht. Danach wurden die wahrgenommene Intensität und Unangenehmheit eingeschätzt (VAS). Während der Wachkontrolle wurden schmerzbezogene Aktivierungen in SI, SII, der rostralen Insel und dem anterioren gyrus cinguli nachgewiesen. Dasselbe Bild ergab sich in der Hypnosekontrollbedingung, auch Subjektive Einschätzungen waren unverändert gegenüber der Wachkontrollbedingung. Während der hypnotischen Suggestion traten sowohl Veränderungen im schmerzbezogenen Affekt als auch in einigen schmerzbezogenen kortikalen Regionen. In beiden Suggestionsbedingungen veränderten sich sowohl die Unangenehmheits-Einschätzungen als auch die Aktivierung in SI, der rostralen Insel und dem anterioren gyrus cinguli, während in SII keine Veränderungen auftraten. In der unangenehmen Hypnosesuggestionsbedingung verringerte sich die Aktivität in SI und erhöhte sich die subjektiv eingeschätzte Unangenehmheit als auch die Aktivierung des anterioren gyrus cinguli. Die Aktivierung des anterioren gyrus cinguli korrelierte mit der schmerzaffektiven Abwesenheit von Veränderungen in den sensorischen Komponenten des Schmerzes und dem Ausbleiben ähnlicher Modulationen in anderen schmerzbezogenen kortikalen Strukturen. PET ergab signifikante Veränderungen in der schmerzevozierten Aktivität innerhalb des anterioren gyrus cinguli, konsistent mit der Enkodierung der wahrgenommenen Unangenehmheit, während die Aktivierung des primären somatosensorischen Kortex unverändert blieb. Die Befunde liefern direkten empirischen Beweis, daß beim Menschen der Schmerzaffekt mit limbischer Aktivierung im Frontallappen verbunden ist, wie es auch schon in früheren klinischen Läsionsstudien vorgeschlagen wurde.

Zahlreiche Theorien und Ansätze zur Entstehung und Aufrechterhaltung von Phantomschmerz sind in der Literatur postuliert worden. Im folgenden Abschnitt soll ein kurzer Überblick über physiologische, psychologische und psychophysiologische Annahmen zum Phantomschmerz gegeben werden.

1.2.2 Physiologische Erklärungsansätze - Pathophysiologie von Phantomschmerz

Die Amputation eines Gliedes verursacht eine plötzliche Unterbrechung des normalen afferenten Einstroms zum Rückenmark. Dieser Einstrom wird bei Phantomschmerzpatienten durch eine neue Form von Informationseingang zum

Rückenmark und Hirn ersetzt. Als Folge einer Deafferenzierung findet eine Reihe morphologischer, physiologischer und chemischer Ereignisse in zeitlicher Abfolge in peripheren Nervenfasern, dem Rückenmark und im Hirn statt (Wall, 1981; Devor & Rappaport, 1980).

Physiologische Ansätze zum Phantomschmerz führen seine Entstehung auf Veränderungen auf den verschiedensten Ebenen der Schmerzweiterleitung und Schmerzverarbeitung, genauer: auf Abnormitäten im nozizeptiven System zurück.

Periphere Mechanismen: Die Durchtrennung peripherer Nerven, wie sie bei einer Amputation auftritt, führt zu einer Reihe anatomischer, physiologischer und biochemischer Veränderungen in den durchtrennten peripheren Nerven, z.B. die *Bildung neuer Aussprossungen*, die *Bildung von Neuomen*, *spontane Aktivität* oder *erhöhte Sensibilität dieser Aussprossungen* auf mechanische Reize durch Freisetzung streßreagibler Neurotransmitter (z.B. Noradrenalin) und Aktivierung nozizeptiver Fasern (C-Fasern) bei Berührung von Neuomen, die assoziiert sind mit einer Erhöhung der Phantomschmerzen (Nyström & Hagbarth, 1981). Die chaotische Reinnervation des Stumpfes mit der Formierung ektopischer Erregungsbildung und ephaptischer Synapsen könnte zu einer veränderten Sensibilität des Stumpfes und zur Veränderung in den evozierten Empfindungen (z.B. Allodynie) beitragen (Devor & Rappaport, 1990). Nichtnozizeptive Rezeptoren könnten unter bestimmten Bedingungen anfangen, nozizeptive Botschaften zu transportieren (Campbell, Raja & Cohen, 1989; Baron & Maier, 1995). Ähnlich könnten polymodale nozizeptive Rezeptoren sensibilisiert werden bis zu dem Punkt, wo die Schmerzschwelle gesenkt ist. Des weiteren könnte der periphere Rezeptor spontan feuern wie ein inhärenter Schrittmacher (Campbell et al., 1989). Dies könnte zu einem chronisch schmerzhaften Zustand führen, der stimulusunabhängig ist (Sachs, 1986; Devor, 1983). Bei Amputierten fehlen periphere Rezeptoren, was die Frage der Impulsgeneration von beschädigten Neuronen aufwirft (Davis, 1993). Es gibt Nachweise, daß der Versuch einer axonalen Regeneration Gebiete mit einer Übererregbarkeit etablieren kann (Sachs, 1986). Nach Davis (1993) scheint dies mehr eine Erklärung für den Stumpfschmerz zu sein, da in Studien, in denen die peripheren Nerven oder Nervenwurzeln durchtrennt wurden, der Phantomschmerz nicht beseitigt werden konnte. Die Ionenkanalpermeabilität im Neuron scheint eine Rolle beim Phantomschmerz zu spielen (Chabal, Jacobson, Russel & Burchiel, 1989). Jede Art von potentiell neurogenen Generator erfordert eine Interaktion von

Natrium-, Kalium- und Calcium-Kanälen. Verschiedene Studien indizieren eine Überproduktion der Natriumkanäle bei peripheren Nervenläsionen (Dubner, 1991).

Obwohl verschiedene physiologische Faktoren in der Peripherie zur Phantomwahrnehmung beitragen könnten und periphere Nerven in die Entstehung von Phantomschmerz involviert sind, nehmen Nystrom & Hagbarth (1981) an, daß zusätzliche zentrale Faktoren auch involviert sein müssen, da der Phantomschmerz selbst nicht verändert werden kann durch Leitungsblockaden peripherer Neurone. Gegen eine ausschließlich periphere Quelle von Phantomschmerz und Phantomempfindungen spricht die Tatsache, daß dorsale Gangliktomie und die Entfernung der Hinterwurzeln weder den Phantomschmerz noch die Phantomempfindungen lindern (Wynn-Parry, 1984; Sherman, 1980).

Spinale Mechanismen: Der vielleicht am frühesten propagierte zentrale Mechanismus kam von Mitchell (1872). Er attribuierte Schmerz zu einer aufsteigenden Neuritis, die bei der beschädigten Nervenendigung beginnt und sich nach zentral fortpflanzt.

Periphere Nervenläsionen induzieren Veränderungen im Rückenmark. Noordenbos (1959) postulierte, daß Disinhibition (Enthemmung) von Neuronen des Hinterhorns des Rückenmarks, die ihren afferenten Informationseingang verloren haben, bei der Triggerung von Phantomschmerz eine Rolle spielen. Nachfolgende Forschung demonstrierte eine Kaskade morphologischer, physiologischer und neurochemischer Veränderungen im Hinterhorn nach peripherer Nervenverletzung. *Erhöhte neuronale Erregung* (excitability, Woolf, 1991), *Aussprossung von Neuronen des Hinterhorns* (Murray & Goldberger, 1986) und *verringerte absteigende Hemmung* (Hodge, Apkarian, Stevens, Vogelsang, Brown & Franck, 1983) sind als Mechanismen, die auf Rückenmarksebene an der Entstehung und Aufrechterhaltung von Phantomschmerz beteiligt sind, diskutiert worden.

An der Zellbeschädigung, der reizunabhängigen Depolarisation und der Entstehung eines spontanen Schmerzgenerators sind höchstwahrscheinlich exzitatorische Aminosäuren (z.B. Glutamat), die bei der NMDA-Rezeptoraktivierung eine wichtige Rolle spielen, und Polypeptide (Substanz P) beteiligt. Sie initiieren eine schnelle Depolarisation der sekundären nozizeptiven Neurone. Dies wiederum kann die spannungsabhängige Mg^{++} -Blockierung des NMDA-Rezeptors aufheben und eine weitere Depolarisation durch Glutamat-Moleküle faszilitieren. Mit der Freisetzung der Substanz P oder Calcitonin wird

das Neuron weiter depolarisiert und die Mg^{++} -Blockierung wird weiter aufgehoben. Diese Kaskade von Ereignissen resultiert in einer zeitlichen Summation von Membranpotential. Diese Hypererregbarkeit verursacht Langzeit-Depolarisierung, die zu einer „Excitotoxicity“ durch exzessiven Calcium-Einstrom führt. Calcium wirkt als sekundärer Botenstoff in dieser Ereigniskaskade, die zu dauerhaften Veränderungen im Hinterhorn führt. Zuerst erfolgt das Absterben inhibitorischer Interneurone, was die Schmerztransmission weiter erhöht. Dann erfolgt die Zerstörung der sekundären Neurone selbst, was zu einer synaptischen Remodellierung führt. Dies wird unterstützt durch die Produktion intrazellulärer Onkogene (c-fos und c-jus), die als tertiäre Botenstoffe in diesem Prozeß fungieren. Diese formieren sich mit anderen intrazellulären Proteinen zu einem Komplex und binden sich an die DNA, wo sie als transkriptionale Regulatoren wirken. Die resultierende Zellbeschädigung kann eine reizunabhängige Depolarisierung und die Entstehung eines spontanen Schmerzgenerators und folglich eine Schmerzinitiation verursachen (Dubner, 1991; Woolf, 1991; Wilcox, 1991; Thompson & Woolf, 1991; Yoshimura & Jessel, 1989; Hodge & Apkarian, 1990; Tolle, Castro-Lopoes & Evan, 1991).

Vielfach nach peripheren Nervenläsionen konnte eine Ausdehnung peripherer rezeptiver Felder durch Aussprossung von Neuronen innerhalb des Hinterhorn mit dem Ergebnis beobachtet werden, daß Neurone des Hinterhorns, die ihren normalen afferenten Einstrom verloren haben, anfangen, auf benachbarte intakte afferente Nerven zu reagieren (Murray & Goldberger, 1986; Tessler, Himes, Soper, Murray, Goldberger & Reichlin, 1984; Koerber, Mirnics, Brown & Mendell, 1994). Phantomschmerzen sind am lebhaftesten in distalen Bereichen des amputierten Gliedes, was daran liegen kann, daß Neurone des medialen Hinterhorns im Rückenmark mit rezeptiven Feldern in distalen Gliedbereichen spontane Aktivierung und Expansion der rezeptiven Felder nach Amputation mit dem Resultat zeigen, daß diese Zellen von proximaler gelegenen Bereichen (z.B. Stumpf) aktiviert werden.

Eine Initialisierung von Schmerz auf Rückenmarksebene erscheint aufgrund der beschriebenen nozizeptiven Mechanismen wahrscheinlich.

Supraspinale Mechanismen: Phantomschmerz mit seiner komplexen perzeptiven Qualität und seiner Modifikation durch eine Unzahl interner Stimuli (z.B. Aufmerksamkeit, Ablenkung oder Streß) indiziert, daß das Phantom im Hirn integriert ist. Es gibt Hinweise,

daß kortikale und thalamische Strukturen den Phantomschmerz modulieren. In zahlreichen Berichten verschwanden Phantomschmerzen nach zerebralen (kortikalen und subkortikalen) Läsionen oder chirurgischen Eingriffen (Head & Holmes, 1915; Gutierrez - Mahony, 1944; Appenzeller & Bicknell, 1969; Weinstein, Vetter, Shapiro & Sersen, 1969; Yarnitsky, Barron & Bental, 1988). Des weiteren konnte elektrische Stimulation des parvozellulären Teils des Nucleus ventralis posterolateralis im Thalamus den Phantomschmerz reduzieren (Merienne & Mazars, 1981). Der zerebrale Kortex ist nachweislich involviert in die Verarbeitung sensorischer diskriminativer Aspekte von Schmerz (Coghill et al., 1994; Casey et al., 1994; Anderson et al., 1996; Rainville et al., 1997). Mit Blick auf die Plastizität in nozizeptiven und nichtnozizeptiven Systemen ist es nicht nur sinnvoll anzunehmen, daß eine Amputation eine Ereigniskaskade in der Peripherie und im Rückenmark auslöst, sondern auch, daß sich diese Veränderungen nach zentral fortpflanzen. Jüngste Befunde zu thalamischer Plastizität bei Phantomschmerz im Humanversuch von Davis, Kiss, Luo, Tasker, Lozano und Dostrovsky (1998, siehe Kapitel 2.2.2.) könnten einen solchen Mechanismus belegen. Rinaldi, Young, Albe-Fessard & Chodakiewicz (1991) beschreiben spontane neuronale Hyperaktivität in medialen und intralaminaren thalamischen Kernen bei Patienten mit chronischem Deafferenzierungsschmerz – möglicherweise als Folge spontaner Überregbarkeit auf spinaler Ebene.

Melzack (1989) schlug ein Modell supraspinaler Generierung von Phantomschmerz vor. Grundlage dieser ist eine Neuromatrix bzw. ein angeborenes ausgedehntes thalamisches Netz, welches nach und nach durch Lebenserfahrung modifiziert wird. Die Neuromatrix enthält ein Muster oder eine Neurosignatur für alle sensorischen Eingänge und Erfahrungen bezogen auf den Körper, die ein einzigartiges neuronales Engramm bilden. Demzufolge sind Phantomschmerzwahrnehmungen authentisch, da sie von denselben Hirnprozessen begleitet werden, die ablaufen, wenn der Körper intakt ist. Des weiteren kann das Hirn die Art der Erfahrung realisieren, die durch körpereigene Eingänge, die aber nicht essentiell sind, modifiziert wird. Diese Erfahrungen von Eingängen aus dem Körper bilden eine Neuromatrix, die für jedes Individuum einzigartig sind. Folglich konstruiert Melzack das Konzept eines Körperschemas, kreierte durch die Erfahrungen des Körpers und einer angeborenen Neuromatrix, die als neuronales Engramm im Thalamus existiert und ein dreidimensionales Bild des Körpers bildet. Die anatomische Struktur in Melzacks Neuromatrix schließt neuronale Schleifen zwischen Thalamus, Kortex und limbischem System ein. Die Annahmen Melzacks erhalten Unterstützung aus einem Bericht über das

Verschwinden von Phantomschmerz nach fokalem Hirninfarkt in der posterioren capsula interna (bestätigt durch CT), der wahrscheinlich thalamokortikale sensorische Fasern unterbricht. Dieser Patient zeigte eine Wiederherstellung kutaner Sensationen ohne die Wiederkehr von Phantomschmerz (Yarnitsky et al., 1988). Nach Davis (1993) kann die Neuromatrixtheorie sehr gut Phantomempfindungen, nicht aber Phantomschmerz erklären. Dies wird durch den Fakt untermauert, daß die Linderung von Phantomschmerz selten die Phantomempfindungen verändert und umgekehrt (Sherman, Sherman & Gall, 1980; Nashold, 1988; Marsland, Weekes, Atkinson & Leong, 1982; Swerdlow, 1980; Mundinger & Neumueller, 1981). Auch Befunde von Flor et al. (1998) indizieren unterschiedliche Generatoren für schmerzhaft und nichtschmerzhaft Phantomempfindungen (siehe Kapitel 2.2.2.).

Eine weitere Annahme für den zentralen Ursprung von Phantomschmerz postuliert, daß die unmittelbar folgenden Schmerzen aktuell ein Schmerzgedächtnis im Glied vor der Amputation darstellen. Katz und Melzack (1990) berichten, daß diese somatosensorischen Gedächtnisse so lebhaft sein können, daß die Amputierten nicht glauben, daß die OP stattgefunden hat. Ungefähr 57% der Patienten berichten, daß Phantomschmerz dem präamputativen Schmerz in Qualität und Ort, nicht aber in der Intensität ähnelt. Folglich nehmen Katz und Melzack eine physische Basis für dieses somatosensorische Schmerzgedächtnis (Engramm) an, die vor der Amputation im Hirn etabliert wird (Katz & Melzack, 1990; Jensen, Krebs, Nielsen & Rasmussen, 1983; Bach, Noreng & Tjelden, 1988). Der Schmerz wird dann nach der Amputation wiederelebt (Katz und Melzack, 1990). Wall und McMahon (1985) berichten dagegen nur 12,5% der Patienten mit demselben Schmerz vor der Amputation.

Außerdem ist es wahrscheinlich, daß die Amputation selbst ausreichend nozizeptive Information in Rückenmark und Hirn generiert und damit die Wahrscheinlichkeit von unangenehmen Postamputationsfolgen erhöht (Stannard, 1993).

1.2.3 Psychologische Aspekte

In der gegenwärtigen Diskussion zur Ätiologie des Phantomschmerzes wird eher davon ausgegangen, daß es keine psychologische Verursachung von Phantomschmerz gibt (Sherman, Sherman & Bruno, 1987) oder, daß psychologische Variablen, wie z.B. Reaktionen auf die Amputation oder Persönlichkeitsstörungen, eine Person für

Phantomschmerz prädisponieren. Trotzdem, wie bei jedem chronischen Schmerzprozeß, ist die wahrgenommene Schmerzintensität abhängig von Streß, Angst, Erschöpfung und Depression (Sherman et al., 1980). Obwohl psychische Faktoren den Schmerz verschlimmern können, bleibt die Ursache des Schmerzes organisch.

Charakteristische Persönlichkeitstypen: Einer der Faktoren des psychoanalytischen Modells zu psychosomatischen Erkrankungen von Alexander (zitiert nach Sherman & Arena, 1992) ist die Annahme eines bestimmten Persönlichkeitstyps, der jemanden dazu bringt, emotionalen Streß psychophysiologisch auszudrücken - also die Annahme einer spezifischen neurotischen Persönlichkeit für Patienten, die nach einer Amputation Phantomschmerz entwickeln. So wird z.B. postuliert, daß solche Patienten vor der Amputation eine enge Beziehung zu bereits Amputierten gehabt hätten, was zu persönlichen Verstümmelungsphantasien führte, die durch Unterdrückung kontrolliert werden und wieder hochkommen nach der eigenen Amputation. Diese Annahmen sind aus den verschiedensten Gründen problematisch. Sie beruhen nur auf anekdotischen Berichten oder Fallstudien. Kontrollierte Studien konnten keine derartigen Zusammenhänge finden (Sherman & Arena, 1992). Des weiteren leiden die Literaturbefunde unter methodischen Mängeln: Es liegt ein Selektionsbias zugunsten von Patienten, die in psychiatrischer Behandlung waren, vor und folglich eine Zuschreibung akuter Anpassungsreaktionen an die Amputation auf eine zugrundeliegende Persönlichkeitsstruktur. Persönlichkeitsfaktoren, die auf dieser Basis eruiert wurden, sind unmöglich der Ätiologie und Aufrechterhaltung von Phantomschmerz zuzuordnen.

Verschiedentlich berichten Autoren (z.B. Katz & Melzack, 1990; Greenberg, Goorin, Gebhardt, Gupta, Stier, Harmon & Mankin, 1994), daß Patienten mit Phantomschmerzen keine stärkeren psychischen Auffälligkeiten haben, als Amputierte ohne Phantomschmerz oder gesunde Kontrollen. Phantomschmerzpatienten unterschieden sich nicht von anderen chronischen Schmerzpatienten in der Beeinflussung ihrer Schmerzwahrnehmung durch Angst, Streß und Depression und im Vergleich zur Gesamtpopulation wurden auch keine gehäuften psychischen Auffälligkeiten bei Phantomschmerzpatienten (wie z.B. Psychosen) gefunden.

Katz und Melzack (1990) untersuchten 68 Amputierte mit und ohne Phantomschmerzen mit dem Eysenck Personality Inventory (EPI) sowie dem Wesley Rigidity Questionnaire (WRQ) und konnten keine Gruppenunterschiede zwischen den Patienten hinsichtlich Persönlichkeit, und psychischer Rigidität nachweisen.

Situativer Stress, Angst, depressive Verstimmung: Die tägliche Variation von situativem Streß hat einen Einfluß auf das Phantomschmerzerleben. Dies ist auch aus Studien über chronischen Schmerz bekannt. Arena, Sherman, Bruno & Smith (1990) wiesen in einer Längsschnittuntersuchung (Zeitraum 6 Monate) an 27 Amputierten nach, daß es bei 74.1% der Patienten einen Zusammenhang zwischen der Intensität der erlebten Phantomschmerzen und Veränderungen im Streßerleben gab. Dabei ging bei 37% der Patienten das Streß- dem Phantomschmerzerleben voraus, während bei 44% der Patienten eine umgekehrte Beziehung zu finden war. Ebenfalls einen engen Zusammenhang zwischen situativem Streß und Ansteigen der Phantomschmerzintensität fanden Dawson und Arnold (1981) in einer Untersuchung an 10 Amputierten. Phantomschmerz und Streß hingen wiederum eng zusammen mit hoher Angst und starker Depression (Sherman et al., 1987). Sherman et al. (1987) fanden in einer Studie an 103 Phantomschmerzpatienten mittels Tagebucheinfassung, daß es bei 51 % der Patienten einen Zusammenhang zwischen depressiver Verstimmung, Angst und psychischem Streß sowie der Intensität des Phantomschmerzes gab. Angst und Furcht sowie Erschöpfung und Schlaflosigkeit sind als Auslöser von Phantomschmerz beschrieben worden (Kolb, 1954; Riddoch, 1941; Sherman & Arena, 1992). Ebenso wie chronischer Schmerz kann Phantomschmerzerleben durch kognitive und affektive Komponenten beeinflusst werden. Lindsay (1985) berichtete, daß Phantomschmerzpatienten generell niedrigere Schmerzschwellen und eine erhöhte depressive Verstimmung aufwiesen und daß diese Variablen voneinander abhingen. Es ist bekannt, daß generell bei chronischen Schmerzzuständen die depressive Verstimmung eine große Rolle spielt.

Amputation als kritisches Lebensereignis, Angst vor den Konsequenzen der Amputation. und Bewältigungsstrategien zu Amputation und Phantomschmerz: Parkes (1975) postuliert einen Zusammenhang zwischen der unbewältigten Trauer über das verlorene Glied und dem Phantomschmerzerleben. Ursache für schmerzhaftes und nichtschmerzhaftes Phantomempfindungen seien Verdrängung oder Negierung des Verlustes eines Körperteils (Szasz, 1975; Parkes, 1973). Untersuchungen zum Trauererleben (Poeck, 1963) zeigen, daß Amputierte sich generell überwiegend intakt träumen und dies nicht korreliert ist mit dem Vorhandensein von Phantomerleben. Bei graduell sensorischem Verlust wie z.B. bei Leprakranken wurde kein Phantomerleben berichtet.

Sherman et al. (1987) berichten, daß eine Reihe von Phantomschmerzpatienten ungern

über ihr Phantomerleben berichten - aus Angst, als verrückt zu gelten. An einer Gruppe von 60 Patienten mit Phantomschmerz untersuchte Hill (1993) den Einfluß der Bewältigungsstrategien, dem Ausmaß des psychischen Leidens und der Schmerzstärke mittels eines Fragebogens zu Bewältigungsstrategien (Coping Strategies Questionnaire (CSQ)). Es konnte gezeigt werden, daß die meisten Patienten eine kognitive Bewältigungsstrategie einer emotionalen vorzogen. Patienten, die Hilflosigkeit als Bewältigungsstrategie einsetzten, berichteten das größte Schmerzerleben und ein höheres Ausmaß an psychischer Belastung. Ein geringer Teil der Patienten setzte Ablehnung des Schmerzes als Bewältigungsstrategie ein. In einer weiteren Studie fanden Hill, Niven & Knussen (1995) mittels desselben Instrumentariums, daß Katastrophisieren als Bewältigungsversuch zum Phantomschmerz einherging mit einer subjektiv hohen Schmerzempfindung und hohem Ausmaß an psychischer Belastung.

1.2.4 Psychophysiologische Ansätze und Befunde

Muskelspannung: Sherman et al. (1992) fanden eine Beziehung zwischen verschiedenen Aspekten von Stumpfmuskelspannung und Phantomschmerz. Sie fanden an 24 Amputierten, daß elektromyographische Veränderungen in der Stumpfmuskulatur den Phantomschmerzen vorangingen. Phantomschmerz kann durch Spasmen der Muskeln ausgelöst werden, die das Neurom umgeben (Sherman & Arena, 1992). Wall und Gutnick (1974) kreierten experimentell Neurome bei Ratten. Sie fanden, daß Druck auf die Neurome eine Erhöhung der Feuerungsrate verursachte, daß aber Alpha-Blockade eine Verringerung bewirkte. Larbig, Montoya, Flor, Henning, Weller & Birbaumer (1996) boten Amputierten mit und ohne Phantomschmerz 120 Wörter (40 neutrale, 40 körperbezogene und 40 schmerzbezogene) in pseudorandomisierter Reihenfolge dar. Dabei wurde das EMG am Stumpf und einem korrespondierenden Ort am intakten Arm gemessen. Zusätzlich wurden das EMG am Corrugator, die Herzrate und die Hautleitfähigkeit abgeleitet. Patienten mit Phantomschmerz reagierten mit erhöhter Muskelanspannung auf der Amputationsseite, was mit Befunden von Flor, Birbaumer, Schugens & Lutzenberger (1992) zur Involvierung spezifischer Muskelgruppen in den Schmerzprozeß und nur auf persönlich belastendes Material korrespondiert und Indikator für das Schmerzgedächtnis ist.

Durchblutung: Konsistent wird in der Literatur eine inverse Beziehung zwischen der

Schmerzintensität und der Stumpftemperatur relativ zu der des intakten Gliedes für brennenden, durchstoßenden und kribbelnden Phantom- und Stumpfschmerz beschrieben (Sherman & Bruno, 1987; Sherman, 1984). Bei Amputierten, die solche Schmerzqualitäten berichten, war eine Erhöhung der Muskelspannung gefolgt von einer Verringerung der Durchblutung und einer Erhöhung des Schmerzes. Dies traf nicht für andere Schmerzqualitäten zu. Es wurde außerdem gefunden, daß sofortige Veränderungen in der Durchblutung auch zu einer Veränderung im Schmerz führt. Temperatur-Biofeedback, das zu einer Senkung der Muskelspannung und einer Erhöhung der Durchblutung durch Erweiterung der Blutgefäße führt, kann diese Form von Phantomschmerz lindern. Die Existenz vaskulärer Mechanismen für brennende Phantomschmerzen erhält auch Unterstützung durch die Kurzzeitwirkung solcher chirurgischer Prozeduren wie z.B. sympathischen Blocks und Sympathektomien, die den Blutfluß zum Glied erhöhen und die Intensität von brennendem Schmerz verringern. Es wird indirekt unterstützt durch die Ineffektivität chirurgischer Prozeduren, die Nervendurchtrennungen entweder im Rückenmark oder zwischen Rückenmark und Amputationsort einschließen.

Rolle des autonomen Nervensystems (ANS): eine potentielle Rolle des ANS für Phantomschmerz muß mitbetrachtet werden, da die Durchtrennung von Nerven zwischen der Peripherie und dem Hirn den vaskulär bedingten Phantomschmerz nicht stoppt und Sympathektomie eine zeitweise Beseitigung bzw. substantielle Reduktion brennenden Phantomschmerzes aber keinen Einfluß auf andere Typen von Phantomschmerzes hat. Bei der Auslösung von Phantomschmerz können sympathisch getriggerte ephaptische Transmission, sympathische Aktivierung sensibilisierter Nozizeptoren oder niedrigschwelliger Mechanorezeptoren, die im Rückenmark enden, sowie verletzungsinduzierte Veränderungen im Muster postganglionärer Vasokonstriktoren, die ihre normale Temperaturregelungsfunktion verlieren und zu trophischen Veränderungen und Ischämie führen, eine Rolle spielen (Katz, 1992). Nach Sherman (1992) entsprechen die Videothermogramme von Patienten mit brennenden Phantomschmerzen denen von gesunden Probanden mit Causalgie, so daß es wahrscheinlich ist, daß diese zwei Störungen wenigstens eine Gemeinsamkeit haben. Sherman & Bruno (1987) fanden eine negative Korrelation zwischen der Stumpftemperatur und brennendem Phantomschmerz. Katz (1992) fanden, daß die mittlere Hauttemperatur am Stumpf signifikant geringer war als die am intakten Arm bei Patienten mit Phantomempfindungen. Katz (1992) fand außerdem, daß eine Erhöhung des Hautleitwertes signifikant mit der Intensität von Parästhesien im Phantom korrelierte. Diese Ergebnisse belegen nach Katz (1992) die Involvierung

sympathisch-efferenter und somatisch-afferenter Mechanismen bei schmerzhaften und nichtschmerzhaften Phantomempfindungen. Dabei sollen neurale und vaskuläre Veränderungen in Verbindung mit der sympathisch-efferenten Aktivierung vasokonstriktorischer Nervenfasern der Haut und der Neurone im Stumpf stehen.

1.2.5 Die Rolle des Prothese- und Stumpfgebrauchs

Nach Katz (1992) verändert die extensive Benutzung des Stumpfes die Form der Phantomempfindungen. Nutzungsabhängige Veränderungen im somatosensorischen Kortex (Merzenich et al., 1984; Jenkins, Merzenich, Ochs, Allard & Guic-Robles, 1990) sind parallel zu Befunden, wonach sowohl die Länge als auch die Form der Phantomempfindung sich dramatisch nach sehr extensiver Stumpfbenutzung verändern (Kallio, 1950). Es wurde nachgewiesen, daß auch das Teleskopphänomen nutzungsabhängig ist (Kallio, 1950). Der Autor spaltete den Stumpf unterhalb des Ellbogengelenks operativ so, daß beide Teile wie ein zangenartiges Greiforgan zu benutzen waren ohne die Notwendigkeit einer Prothese. Nach intensivem postoperativen Training waren die Stumpfteile zur Pronation, Supination, Greifen, zum Öffnen und Schließen mit derselben Geschwindigkeit wie normale Fingeröffnungen in der Lage. Zwei bis sechs Jahre später berichteten 36% der Patienten eine gespaltene Phantomhand, in der bestimmte Finger verschmolzen bzw. verschwunden waren, um sich an die Stumpfform anzupassen. Die Phantomhand war verkürzt, so daß sie zusammentraf mit der Spitze der beiden Stumpfteile oder komplett im Stumpf war.

Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Phantomschmerz und Prothesegebrauch erbrachten z.T. widersprüchliche Ergebnisse. Während einige Autoren eine negative Korrelation zwischen der Stärke des Phantomschmerzes berichten (Steinbach, Nadvorna & Arazi, 1982), gibt es Studien die keinen Zusammenhang zwischen Phantomschmerz und Prothesegebrauch fanden (Sherman & Sherman, 1983). Steinbach et al. (1982) fanden, daß 90.9 % der Patienten ohne Phantomschmerz 5 Jahre nach der Amputation ihre Prothese den ganzen Tag benutzten, während nur 27.3 % der Patienten mit Phantomschmerz ihre Prothese den ganzen Tag benutzten. Sie fanden auch, daß je besser der medizinische Zustand des Stumpfes, um so geringer war die Häufigkeit des Phantomschmerzes. Patienten, die ihre Prothese später als 7 Monate nach der Amputation erhielten, klagten häufiger über Phantomschmerz. Jensen et al. (1983) fanden, daß Stumpfbewegungen und

Prothesebenutzung Faktoren waren, die bei 18% der Amputierten 6 Monate nach der Amputation zu einer Linderung des Phantomschmerzes beitrug. Lotze, Birbaumer & Flor (1998) fanden, daß Phantomschmerz und Prothesegebrauch negativ korreliert waren und, daß Patienten, die die Prothese häufig nutzten, eine verringerte motorische Reorganisation aufwiesen. Im Gegensatz dazu, fanden Sherman & Sherman (1983) keinen Zusammenhang zwischen Prothesebenutzung und dem Auftreten starker Phantomschmerzen.

2 Phantomschmerz und kortikale Reorganisation

In der gegenwärtigen Literatur zum Phantomschmerz werden seine Ursachen vor allem Veränderungen im somatosensorischen und nozizeptiven System auf supraspinaler Ebene, die sich unter dem Begriff Plastizität oder Reorganisation subsumieren lassen, zugeschrieben. Diese Veränderungen wurden nach Deafferenzierung auf den verschiedenen Stufen des afferenten Systems nachgewiesen und vielfach mit Phantomempfindungen in Zusammenhang gebracht. Jedoch muß man davon ausgehen, daß verschiedene Phantomschmerzqualitäten auch einer stärkeren peripheren Beeinflussung und Modifizierbarkeit unterliegen (z.B. Birbaumer et al., 1997). Im folgenden Kapitel sollen einige Befunde kurz dargestellt und im Zusammenhang mit Phantomschmerz diskutiert werden.

2.1 Exkurs: Definition und Beschreibung zugrundeliegender neurobiologischer Mechanismen kortikaler Reorganisation

Lange Zeit herrschte die Annahme, daß der adulte Kortex ein stabiles unveränderbares System fest verbundener Neuronengruppen ist. Vor mehr als zehn Jahren fanden Merzenich et al. (1984) jedoch verletzungsbedingte Veränderungen nach peripheren Nervenläsionen auch im adulten Nervensystem. Pons et al. (1991) wiesen nach, daß sich diese kortikalen Veränderungen im Bereich mehrerer Zentimeter bewegen können. Die Begriffe kortikale Plastizität und kortikale Reorganisation werden sehr häufig genutzt, um langandauernde anatomische und funktionelle Veränderungen im Hirn zu beschreiben. Dabei definiert Kaas (1991) Plastizität oder Reorganisation als Veränderung sensorischer und motorischer Landkarten im Hirn adulter Säugetiere als Folge einer veränderten Effektivität sensorischer Eingänge, der Veränderung in der Verfügbarkeit von Effektoren oder einer direkten Verletzung. Zu den zugrundeliegenden Mechanismen gehören jene, die die relative synaptische Stärke der Kontakte zu spezifischen Neuronen und damit die Funktion kortikaler Netzwerke auf relativ lange Sicht verändern. Diese Mechanismen bewirken Veränderungen in der Höhe der Erregungsschwellen sowie der Form oder dem Ort von rezeptiven Feldern. Das Ergebnis ist eine mehr oder weniger gut beobachtbare Reorganisation kortikaler Repräsentationen (Dykes, 1997).

Zugrundeliegende Mechanismen der Plastizität im adulten Organismus sind

laterale/axonale Aussprossung (Sprouting), Wegfall von Hemmungen (Unmasking, disinhibition) sowie die Erhöhung der prä- und postsynaptischen Aktivität (Hebbsches Lernen und Hebb-ähnliche Prozesse; LTP und LTD).

Axonale Aussprossung oder die reaktive Synaptogenese (Sprouting) wurde oftmals als eine Konsequenz von Läsionen des Nervensystems beschrieben. Es bezeichnet die Entwicklung neuer synaptischer Verbindungen und wurde oft in Verbindung gebracht mit Wiederherstellungsprozessen. Auch im Zusammenhang mit peripheren Nervenläsionen wurde sie diskutiert (Florence & Kaas, 1995), aber bislang nur auf spinaler und subkortikaler Ebene nachgewiesen.

Derzeit werden drei grundlegende funktionelle Mechanismen der Plastizität, die morphologische bzw. strukturelle Veränderungen im adulten Kortex zur Folge haben können, diskutiert.

Prozesse im Zusammenhang mit der Aktivierung vorher gehemmter oder stiller synaptischer Verbindungen und mit dem *Wegfall von Hemmungen* (Unmasking) beruhen auf *GABAergen Mechanismen*. Der Einfluß solcher Mechanismen im Zusammenhang mit peripheren Nervenläsionen bzw. dem Wegfall peripheren Einstroms wurde sowohl im Tier- als auch im Humanversuch nachgewiesen (Welker, Soriano & van der Loos, 1989; Jacobs & Donoghue, 1991; Chen et al., 1998; Ziemann, Corwell & Cohen, 1998). Welker et al. (1989) untersuchten die Effekte peripherer sensorischer Deprivation auf die GAD-Immunoreagibilität (GAD ist ein GABA-synthetisierendes Enzym) im somatosensorischen Kortex. Zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Entfernung von Vibrissa-Follikeln wurde der Spiegel von Antikörpern gegen GAD biochemisch untersucht. Dort, wo Follikel entfernt worden waren, wurde bereits 3 Tage nach der Entfernung eine verringerte Immunoreagibilität nachgewiesen (verringerte Dichte der Anzahl bzw. numerischen Dichte).

Jacobs und Donoghue (1991) testeten die Vorhersage ihres Modells wonach Vorderpfotenbewegungen vom Vibrissagebiet bei Ratten evoziert werden können, wenn die inhibitorische Maskierung lateraler Erregung innerhalb der Vorderpfotenrepräsentation in M1 blockiert wird. Die Effektivität von lokalen inhibitorischen Kreisläufen wurde reduziert durch einen GABA-Antagonisten (Bicuculine Methobromide) an einem Ort innerhalb des Vorderpfotenareals. Etwa 5 bis 65 Minuten nach der Bicuculin-Ejektion innerhalb der Vorderpfotenrepräsentation konnte das Vorderpfoten-EMG durch die Stimulation am Vibrissatestort ausgelöst werden. Sowohl Vorderpfoten- als auch

Vibrissamuskulatur wurden also nach der Bicuculin-Anwendung durch elektrische Stimulation am Vibrissatestort erregt. Dies konnte wiederholt beim gleichen Tier nachgewiesen werden. Nach Beendigung der Bicuculin-Ejektion (15 - 195 min) löste die Stimulation am Vibrissaort keine Vorderpfotenbewegung mehr aus. Die Ergebnisse zeigen, daß Reduktion der lokalen Inhibition temporär die Beziehung zwischen einem M1-Gebiet und den Muskeln verändern kann. Vergleichsexperimente, in denen anstelle von Bicuculin Azetylcholinchlorid oder Natriumglutamat genutzt wurden, dienten dem Ausschluß der Möglichkeit, daß Erhöhung der Erregung bei der Auslösung einer Reorganisation gleichermaßen effektiv sein würde. Die Expansion einer Repräsentation in eine andere erwies sich als sensibler auf Anwendung von Inhibition anstelle von generalisierter Erregungserhöhung.

An der *Erhöhung der prä-und postsynaptischen Aktivität* sind Prozesse der long term potentiation (LTP) und longterm depression (LTD), ausgelöst durch Hebbisches Lernen oder Hebb-ähnliche Prozesse (Hebb-like), beteiligt.

LTP tritt normalerweise nicht im adulten Kortex auf, da die Depolarisation nicht ausreichend ist (Dykes, 1997). Es bedarf bestimmter Voraussetzungen für diesen Prozeß. Normalerweise kann LTP gefördert werden durch Manipulationen, die die GABAerge Hemmung im Kortex reduziert (Hess & Donoghue, 1994).

Nach Kandel und O'Dell (1992) unterliegen im adulten Kortex einige synaptische Verbindungen einer assoziativen Erhöhung der synaptischen Stärke (auch long-term-potentiation (LTP)) als Ergebnis von hochfrequenten Trains von Aktionspotentialen, die in einer kleinen Neuronenpopulation synchron produziert werden. An assoziativen LTP-fähigen Synapsen setzen präsynaptische Terminale den Neurotransmitter Glutamat frei, der sich dann an 2 Klassen von postsynaptischen Rezeptoren (NMDA und non-NMDA-Rezeptoren) bindet. Es ist der einzigartige Charakter von NMDA-Rezeptoren, welcher dieser Form von LTP seinen assoziativen Charakter verleiht. Zur Öffnung der NMDA-Rezeptoren müssen zwei Bedingungen gleichzeitig erfüllt sein: 1.) der Rezeptor muß Glutamat binden und 2.) die postsynaptische Zelle muß depolarisiert sein. Im Ruhezustand (Ruhemembranpotential) ist der NMDA-Rezeptorkanal normalerweise blockiert durch Mg^{++} und dieser Block wird außer Kraft gesetzt durch Depolarisierung der postsynaptischen Zelle. Adäquate Depolarisation wird nur erreicht durch das synchrone Feuern vieler präsynaptischer Neurone, die viele non-NMDA-Rezeptoren an der Zielzelle

aktivieren. Depolarisation führt zur Deblockierung der NMDA-Rezeptorkanäle. Dadurch kommt es zu verstärktem Ca^{++} -Einstrom. Dies initiiert die Verbesserung der synaptischen Transmission durch Aktivierung von wenigstens 3 verschiedenen Proteinkinasen. Während die Induktion von assoziativem LTP von postsynaptischer Depolarisierung abhängt, scheint die nachfolgende Aufrechterhaltung von LTP von einer Erhöhung in der präsynaptischen Transmitterfreisetzung abzuhängen. Der Informationstransfer von post- nach präsynaptisch schließt wahrscheinlich einen retrograden Botenstoff ein- wahrscheinlich nitric oxide (NO) (erforderliche Eigenschaften: ist nach Bedarf synthetisierbar und schnell diffundierbar aus der postsynaptischen Zelle, ist ein lösliches Gas, das durch die Ca^{++} Calmodulin sensitive Enzym NO Synthese generiert wird). Es gibt also zwei unabhängige assoziative Mechanismen an Synapsen mit assoziativem LTP: zum einen den postsynaptischen, der abhängig ist von den NMDA-Eigenschaften und zum anderen den präsynaptischen, der abhängig ist von der aktivierungsabhängigen Erweiterung des sekundären Botenstoff-Kanals).

Schon Hebb (1949) postulierte, daß wiederholte Aktivierung Veränderungen in der Anzahl bzw. Struktur von Synapsen mit sich bringt und damit zu einer Erhöhung der synaptischen Effizienz beiträgt. Dieser Prozeß, so Hebb, ist grundlegend für Lern- und Gedächtnisprozesse. Ein fundamentales Prinzip der neuronalen Plastizität ist basiert auf der Hebb-Regel: Wenn das Axon des Neurons A das Neuron B erregt und es wiederholt oder konstant zum Feuern bringt (z.B. überschwellige Aktivierung von Neuron B), dann erhöht sich die Effektivität des Neurons A, das Neuron B zu aktivieren, entweder durch einen Wachstumsprozess oder eine metabolische Veränderung in einem oder in beiden Neuronen. Nach Hebb muß die exzitatorische Konfiguration im selben Zellverband (cell assembly) für einige Zeit reverberieren, bevor sich strukturelle Langzeitgedächtnisveränderungen ergeben. Nicht die Aktivierung einer oder einiger weniger Zellen, sondern konkurrenente, kohärente Feuermuster eines ganzen Zellverbandes (cell assemblies) sind die Information, die das ZNS für die Gedächtnisspeicherung braucht. Im Kortex (LTP nachgewiesen im somatosensorischen und motorischen Kortex, Castro-Alamancos, Donoghue & Connors, 1995; Hess & Donoghue, 1994) und Hippocampus, wo Glutamat der exzitatorische Transmitter ist, wird Lernen höchstwahrscheinlich von NMDA-Rezeptoren ausgelöst. In hippocampalen und kortikalen Dendriten wurde long-term potentiation (LTP) als potentieller physiologischer

Mechanismus der Enkodierung und des Abrufs von Informationen im Kurzzeitgedächtnis beschrieben. *Homosynaptische LTP* tritt auf, wenn eine Zelle ca. eine Sekunde lang mit einer Frequenz von 100 Hz stimuliert wird. Die Zelle erhöht ihre Feuerungsrate und auch ihre synaptische Stärke, wenn später ein Testreiz dargeboten wird. Die ankommenden Reize führen zu einer Depolarisation und einem Calcium-Einstrom in die Zelle, da die nachfolgende Mg^{++} Blockade den NMDA-bzw. AMPA-Rezeptor öffnet. *Assoziative LTP* tritt auf, wenn langsame Stimulation (5Hz) eines Axons mit einer hohen Frequenzaktivierung eines benachbarten Axons verbunden wird. Die Verbindung einer mit langsamer Frequenz stimulierten axonalen Synapse mit der postsynaptischen Membran führt zu einer langandauernden Erhöhung der Erregung und einer Stärkung von synaptischen Verbindungen auf erneute Stimulation. Long-term Depression (LTD) schützt die Synapse vor extremen epileptiformen LTPs und fazilitiert die Reduktion von LTP und erhöht somit die Möglichkeit erneuter Erregung. In ihrer heterosynaptischen Form wird eine Synapse tetanisch stimuliert während die benachbarte Synapse nicht prä-aktiviert wird. *Assoziative LTD* tritt auf während asynchroner (anti-Hebb) Stimulation von zwei Synapsen. Stimulation mit niedriger Frequenz (1 Hz für 10 min) führt zu einer *homosynaptischen LTD*. Sowohl LTP als auch LTD führen zu einer Modifikation von früher und später Genexpression. Sowohl Erregung als auch Beschädigung von Nervenaxonen (z.B. nach Deafferenzierung während der Amputation) führt zu langandauernder LTP bzw. LTD (abhängig vom Zelltyp). Nach einer Verletzung treten Übererregbarkeit, synaptische Fazilitierung und Wachstum im deafferenzierten Neuron auf. Diese können innerhalb von Stunden auftreten und erklären den schnellen und langandauernden chronischen Schmerz, der nach einer Amputation auftreten kann. Obwohl dies kein assoziatives Lernen ist, sind die molekularen Veränderungen wahrscheinlich ähnlich denen des assoziativen Lernens. Es gibt eine kritische Zeitperiode während der der Inhalt eines Gedächtnisses vom Kurzzeit- zum Langzeitgedächtnis bewegt werden kann. Diese kritische Zeitperiode wird bestimmt durch die Dauer der Veränderung in der Genexpression. Nach LTP werden die sogenannten frühen Gene verändert und folgend werden späte Gene aktiviert, die zu einer permanenten synaptischen Modifikation durch den Transport von neu synthetisierten Genprodukten von Kern zur Zellmembran führen. Dies könnte die strukturelle Basis des Langzeitgedächtnisses sein. Das Gedächtnis kann kodiert werden in einer Reihe von synaptischen und zellulären Prozessen, die alle zu Langzeitveränderungen in der Feuerungsrate des Zellverbands (cell assembly) führen.

Nach Merzenich & Sameshima (1993) sind viele Veränderungen, die in kortikaler Plastizität generiert werden, nicht direkt attribuierbar zu Hebb-Effekten im engeren Sinn. Hebb postulierte, daß Veränderungen in der synaptischen Stärke zutreffen für Eingänge aus Neuronen, die durch kurz vorher erhaltenen Einstrom zu einer Entladung gebracht werden. Die Entstehung von Veränderungen der synaptischen Effektivität jedoch erfordert nicht notwendigerweise postsynaptische neuronale Entladung. Vielmehr kann die Effektivität von unterschwelliger Aktivierung schrittweise durch Erfahrung verändert werden. Die Freisetzung leicht diffundierbarer sekundärer Botenstoffe kann ein Signal liefern für die Induktion von Veränderungen in der synaptischen Effektivität, die nicht streng Hebb-artig sind. Sie sind deshalb als Hebb-ähnlich bezeichnet worden. Kilgard & Merzenich (1998) konnten durch episodische elektrische Stimulation des nucleus basalis gepaart mit der Darbietung eines auditorischen Reizes eine massive Reorganisation im auditorischen Kortex einer adulten Ratte nachweisen. Durch entsprechende Modifikation der spezifischen Parameter des akustischen Reizes, der mit der nucleus basalis Aktivierung gepaart wurde, konnte auch die Größe des rezeptiven Feldes differentiell modifiziert werden. Die Autoren sehen diese Befunde als Indikator dafür, daß Charakteristika von Eingängen in der Lage sind, entsprechende Veränderungen der rezeptiven Felder unabhängig von der expliziten Kenntnis der Aufgabe zu bewirken.

Glutamaterge Mechanismen bei der kortikalen Plastizität nach Deafferenzierung sind mehrfach nachgewiesen. Conti, Minelli und Pons (1996) nutzten Glutamat-Antikörper, um die Effekte reduzierten afferenten Einstroms auf exzitatorische Neurone im somatosensorischen Kortex von adulten Affen zu untersuchen. Das Areal im zentralen Abschnitt der oberen Bank des sulcus centralis, das mit der generellen Lokalisation der Handrepräsentation des sekundären somatosensorischen Kortex korrespondiert, zeigte überhaupt keine Immunreaktion. In den Regionen ohne Immunreaktion war das CO leicht verringert und die Anzahl der Gliazellen hatte sich erhöht. In den Regionen des sekundären somatosensorischen Kortex, die keine Immunreaktion zeigten, zeigten kleine schwarzfleckige Gliazellen eine Glutamat-Immunreaktion. Diese Befunde indizieren, daß die Glutamatimmunreaktion reguliert wird durch afferente Aktivität und spricht dafür, daß eine Veränderung des Glutamatspiegels sowohl in Neuronen als auch in Gliazellen jene biochemischen Prozesse auslösen kann, die zu funktionellen und strukturellen Veränderungen während einer langsamen Phase von Reorganisations-Plastizität im zerebralen Kortex von adulten Affen führen.

Garraghty & Mucha (1996) zeigten, daß NMDA-Rezeptoren und somit glutamaterge Mechanismen notwendig sind für eine Reorganisation im somatosensorischen Kortex bei adulten Squirrel-Monkeys nach einer peripheren Nervenläsion (unilaterale Durchtrennung des Mediannerves). Bei einem Affen konnte in Übereinstimmung mit Befunden aus der Literatur demonstriert werden, daß der deafferenzierte Kortex 4 Wochen nach der Nervenläsion seine Reagibilität auf Expansionen benachbarter Areale erhöht hatte. Bei den übrigen 3 Affen wurden die NMDA-Rezeptoren sofort nach der Läsion blockiert und der deafferenzierte Kortex blieb unresponsiv. Die Autoren schließen daraus, daß die kortikale Funktionswiederherstellung nach peripheren Nervenläsionen bei adulten Affen wahrscheinlich von NMDA-Rezeptoren abhängt und wahrscheinlich zurückzuführen ist auf Hebb-ähnliche Veränderungen in der synaptischen Stärke. Der zugrundeliegende Mechanismus könnte sein, daß die Eliminierung normalerweise dominanten Einstroms zum Mediannervkortex eine schrittweise Stärkung von Übereinstimmungen (Korrelationen) zwischen der Aktivität der vormals schwachen präsynaptischen und deprivierten postsynaptischen Elemente bewirkt. Diese erhöhte Übereinstimmung könnte auch möglich sein durch Reduzierung der intrakortikalen Inhibition als eine notwendige aber nicht ausreichende Bedingung.

Nach Merzenich und Sameshima (1993) spielen Acetylcholin (ACh) und Norepinephrin eine wichtige und synergistische Rolle bei der Fazilitierung kortikaler Plastizität. Interessanterweise kann ein Verlust von ACh in einem Hippocampus-LTP-Modell durch Dopamin ersetzt werden. Auch Reorganisation von Gliedmaßenrepräsentation konnten auf *cholinerge Mechanismen* auf der Grundlage des verstärkten Wirkens von Acetylcholin, das vom Vorderhirn freigesetzt wird, zurückgeführt werden. Juliano, Ma und Eslin (1991) zeigten, daß Läsionen des Vorderhirns bei Katzen eine Erhöhung in 2-Deoxyglukose Markern, die normalerweise die Repräsentationsplastizität nach Amputationen begleitet, verhindern konnten. Ähnliches konnten Webster, Hanisch, Dykes und Bisold (1991) bei Ratten mit Durchtrennung des schiatischen Nervs nachweisen. Daraus schließen die Autoren, daß durch Manipulationen im cholinergen System (die Entfernung von ACh) neuronale Plastizität (die Reorganisation der Gliedrepräsentationen im somatosensorischen Kortex nach Amputation) verhindert werden kann.

Zusammenwirken der Mechanismen

Dykes (1997) Hypothese sagt aus, daß langandauernde Veränderungen in der kortikalen, neuronalen Erregbarkeit von LTP-ähnlichen Prozessen abhängen. Durch das Zusammenwirken verschiedener Mechanismen im Kortex kommt es zu Balanceverschiebungen von Erregung und Hemmung, die eine LTP ermöglichen. Verringerung der Hemmung und Erhöhung der Erregung sorgen dafür, daß ein permissiver Zustand im Kortex entsteht, auf dessen Grundlage Langzeitplastizität wirken kann. Dabei seien maßgeblich GABAerge und cholinerge Mechanismen beteiligt. Die Rolle GABAerger Projektion vom Vorderhirn zum Kortex ist die Herstellung einer Disinhibition, die Depolarisationen erlaubt, wenn das entsprechende sensorische Signal im Kortex ankommen sollte (z.B. nach Deafferenzierung). Die Rolle von ACh (Azetylcholin) ist es, die zellulären Konsequenzen afferenter Depolarisationen zu verstärken und zu verlängern. Das Vorderhirn könnte auch die inhibitorische Umgebung der Seite stärken, die in einen permissiven Zustand versetzt wurde. Dieser permissive Zustand ermöglicht längere und intensivere Depolarisationen kortikaler Neurone. Es wird angenommen, daß die Interaktion cholinерger und GABAerger Einflüsse kritisch ist für die Kontrolle der Spezifität des kortikalen Ortes, der in diesen permissiven Zustand versetzt wird. Vorderhirn-Aktivierung kann simultan eine spezifische kortikale Zone von GABAerger Hemmung freisetzen und den ambienten Spiegel von ACh lokal erhöhen. Ein Mechanismus mit sowohl stark exzitatorischer Neuromodulation (ACh) als auch einer starken Disinhibition (GABA) ist ideal, um die konstituenten Neurone zu verändern, die leicht erregbar und LTP-fähig sind und dabei langandauernde neue Funktionen erwerben. Der permissive Zustand etabliert Bedingungen, wo interne, hochfrequente Aktivierungssalven nicht nötig sind für die Auslösung von LTP. Dykes (1997) nennt diesen Prozeß „long term cholinergic enhancement“ (LTCE).

Ziemann et al. (1998) versuchten deafferenzierungsinduzierte Reorganisation zu modulieren. Dazu wurde eine transiente Unterarm-Deafferenzierung durch einen ischämischen Nervenblock bei Gesunden induziert. Danach wurde der Einfluß 5 verschiedener Interventionen untersucht: 1.) ischämischer Nervenblock (INB), 2.) INB und repetitive TMS des Motorkortex ipsilateral zum INB mit einer niedrigen Frequenz (0,1 Hz) (INB + rTMS_i), 3.) rTMS_i allein, 4.) INB und repetitive TMS des Motorkortex kontralateral zum INB (INB + rTMS_c), 5.) rTMS_c allein. Plastische Veränderungen im Motorkortex kontralateral zur Deafferenzierung wurden mittels TMS untersucht, wobei die Motorschwelle und die MEPs sowie die intrakortikale Hemmung (ICI) und Fazilitierung

(ICF) des Bizeps brachii oberhalb der Deafferenzierung gemessen wurden. INB allein induzierte eine leichte Erhöhung der MEPs, die jedoch erst signifikant erhöht wurden durch INB + rTMS_c und blockiert wurden durch INB + rTMS_i. INB allein hatte keinen Einfluß auf ICI oder ICF, während INB + rTMS_c die intrakortikale Hemmung reduzierte und die Fazilitierung erhöhte und umgekehrt vertiefte INB + rTMS_i die intrakortikale Hemmung und unterdrückte die Fazilitierung. rTMS_i und rTMS_c allein waren nicht wirksam in der Veränderung dieser Parameter. Die Autoren interpretieren ihre Befunde dahingehend, daß der deafferenzierte Motorkortex durch Eingänge modifizierbar wird, die normalerweise unterschwellig sind für die Induzierung von Veränderungen in der Erregbarkeit. Die deafferenzierungsinduzierten plastischen Veränderungen können hochreguliert werden durch direkte Stimulation des „plastischen“ Kortex und wahrscheinlich über inhibitorische Projektionen herunterreguliert werden durch die Stimulierung des gegenüberliegenden Kortex. ICI beruht auf GABA, ICF auf Glutamat. Stimulation des deafferenzierten Motorkortex reguliert GABAerge Mechanismen herunter bzw. reguliert glutamaterge Mechanismen herauf. Stimulation des Kortex der intakten Seite ruft entgegengesetzte Effekte hervor. Die Ergebnisse untermauern die gegenwärtig einflußreichste Theorie, daß die Modulation von GABA der grundlegende Mechanismus kurzzeitiger Veränderungen im ZNS adulter Säugetiere ist (siehe Jacobs & Donoghue, 1991). Das Hauptergebnis der Studie ist, daß es möglich ist, plastische Veränderungen im menschlichen Motorkortex zu modulieren. Mögliche Mechanismen sind Stärkung (LTP) oder Schwächung (LTD) bereits existierender synaptischer Verbindungen, da der Zeitraum zu kurz ist, um strukturelle Reorganisation, wie z.B. die Aussprossung neuer Verbindungen, zu erlauben.

Chen et al. (1998) untersuchten Ort und Mechanismen der motorischen Reorganisation bei 16 Amputierten der unteren Extremitäten. TMS-Studien zeigten signifikant weniger intrakortikale Hemmung auf der Amputationsseite. Die Befunde indizieren, daß die motorische Reorganisation nach Amputation der unteren Extremität vorwiegend auf kortikaler Ebene stattfindet. Die Mechanismen, die hier beteiligt sind, schließen wahrscheinlich GABAerge Hemmung ein. Deafferenzierung führt zu einer Reduzierung GABAerger Hemmung, die einen permissiven Zustand im Kortex induziert, welcher Langzeitveränderungen erlaubt. Solche Langzeitveränderungen betreffen nach Ansicht der Autoren wahrscheinlich die synaptische Effizienz innerhalb des Kortex und können Mechanismen wie LTP und axonale Aussprossung einschließen.

2.2 Phantomschmerz und Reorganisation im somatosensorischen System

2.2.1 Exkurs: Zur Rolle subkortikaler und kortikaler Strukturen bei der somatosensorischen Informationsverarbeitung

Während die Fasern der Nozizeption und der Thermorezeption vorwiegend im Seitenstrang verlaufen, verlaufen die Fasern der Mechanorezeption und der Propriozeption im Hinterstrang. Von dort gelangen sie zuerst in den Thalamus.

Der Thalamus: Der Thalamus wird als Tor des Bewußtseins bezeichnet. Er besteht aus mehreren Kerngebieten. Für die somatosensorische Informationsverarbeitung ist der Ventrobasalkern (VB) von Bedeutung. Er wird anatomisch in zwei Gebiete unterteilt – den Nucleus ventralis posterolateralis (VPL) und den Nucleus ventralis posteromedialis. Der VPL erhält erregende Zuflüsse aus dem Tractus lemniscus medialis, während der VPM vom Tractus trigeminothalamicus erhält. Die Neurone des VB, die vor allem auf die Erregung niedrighschwelliger Mechanorezeptoren reagieren, haben umschriebene receptive Felder und sind den peripheren Sinnesflächen somatotop zugeordnet.

Der primäre somatosensorische Kortex (SI, gyrus postcentralis): Der primäre somatosensorische Kortex ist in verschiedene zytoarchitektonische (Dichte, Anordnung, Form) Areale, die Brodman Areale, eingeteilt. Dazu zählen in rostrokaudaler Abfolge die Areae 3a und 3b sowie die Areae 1 und 2 (Zilles & Rehkämper, 1993). Der SI erhält Informationen von der gesamten Körperoberfläche und aus den Muskeln. Area 1 besteht vorwiegend aus RA-Rezeptoren, Area 2 verarbeitet Informationen aus Druck- und Gelenkrezeptoren. Die Area 3a erhält Informationen aus den Muskelspindeln, die Area 3b von den Sensoren der Haut (slowly adapting (SA) und rapidly adapting (RA); Zilles & Rehkämper, 1993). In den Areae 3a und 3b sind die Repräsentationen der Körperperipherie somatotop gegliedert. Dabei entspricht die Größe des kortikalen Repräsentationsareals der Anzahl der Rezeptoren in den jeweiligen peripheren Arealen. Lippen und Finger sind im Verhältnis zu anderen Körperproportionen überproportional groß abgebildet. Die Area 1 gibt die Körperoberfläche spiegelbildlich zur Area 3b wieder. Sie erhält vorwiegend FA-Eingänge und hat größere und stärker integrierte receptive Felder.

Der sekundäre somatosensorische Kortex (SII): Der sekundäre somatosensorische Kortex liegt auf dem frontoparietalen Operkulum und bildet die gesamte Körperperipherie

bilateral (d.h. sensorische Information auch von der ipsilateralen Körperseite) im Bereich des oberen sulcus centralis ab (Woolsey, 1958). Der SII erhält Eingänge aus allen vier Areae des SI und darüberhinaus Eingänge aus dem posteriorparietalen Kortex sowie direkt aus dem posterioren Thalamuskerngebiet (Kandel et al., 1991). Die Sensoren von SII werden überwiegend von der Haut erregt. Es besteht eine Konvergenz der Modalitäten und die Information der kontralateralen Körperhälfte ist weniger detailliert. Die rezeptiven Felder in SII sind verglichen mit SI größer. Es erhält außerdem Eingänge aus dem Corpus callosum. SII werden die sensorische und motorische Koordination von gleichzeitigen Bewegungen beider Körperhälften und Involvierung in nozizeptive Reizverarbeitung zugeschrieben.

Der posteriorparietale Kortex (Areae 5 und 2): Der posteriorparietale Kortex enthält Informationen aus dem Thalamus und aus SI. Area 5 hat den höchsten Grad an propriozeptiver Integration.

Die Areae 1, 2 und 5 sowie SII zählen zum *somatosensorischen Assoziationskortex* und enthalten alle Informationen aus den Areae 3a und 3b des SI. Sie projizieren zum supplementär-motorischen Areal (SMA), der wiederum nach der Area 4 des primären motorischen Kortex (MI) projiziert.

2.2.2 Befunde zu Phantomschmerz und Reorganisation im somatosensorischen System

Phantomschmerz und Reorganisation im somatosensorischen Kortex: Aus Platzgründen muß hierbei auf eine umfassende Literaturdarstellung verzichtet werden und es sollen die jüngsten Befunde nur exemplarisch dargestellt werden. Schon in den 80er Jahren wurden Veränderungen im somatosensorischen Kortex nach einer Amputation im Humanversuch nachgewiesen. In den letzten Jahren konnte mehrfach ein enger Zusammenhang zwischen der Stärke des Phantomschmerzes und dem Ausmaß der Reorganisation im somatosensorischen Kortex gefunden werden. Sica, Sanz, Cohen, Freyre und Panizza (1984) sowie Sica, Panizza, Reich & Correale (1988) fanden veränderte SEPs auf der Amputationsseite nach elektrischer Stimulation. Bei Armamputierten waren die Amplituden der somatosensorisch evozierten Potentiale (SEPs, N1-P2) während der Stimulation des Beinnerven auf der Amputationsseite oder während der Stimulation eines Armnerven oberhalb der Amputation höher als auf der intakten Seite. Die Stimulation des

direkten Amputationsgebietes erbrachte niedrigere SEPs. Ein ähnliches Muster wurde umgekehrt für Beinamputierte gefunden.

Elbert, Flor, Birbaumer, Knecht, Hampson, Larbig und Taub (1994) nutzten die Überlagerung von MEG und EEG, um die topographische Repräsentation von Gesicht und Hand bei Armamputierten zu bestimmen. Sie fanden, daß die Gesichtsrepräsentationen um ca. 1,5 cm ins Handareal verschoben war und nannten diese Verschiebung kortikale Reorganisation. Flor et al. (1995) fanden mit derselben Methode bei 13 unilateral Amputierten einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen dem Ausmaß dieser kortikalen Reorganisation und der Stärke des erlebten Phantomschmerzes, während nichtschmerzhaftes Phantomphänomene nicht mit der kortikalen Reorganisation assoziiert waren.

Reshetnyak et al. (1996) untersuchten Amputierte der oberen und unteren Extremitäten mit und ohne Phantomschmerz (Einteilung mit einer russischen Version des McGill Pain Questionnaire) mittels somatosensorisch evozierter Potentiale (SEPs) auf Elektrostimulation des nervus medianus (Armamputierte) und des nervus cutaneus femoralis (Beinamputierte). Bei Patienten mit Phantomschmerz wurden im EEG hypersynchrone Entladungen nach den SEP-Komponenten (N1, P2 und N2) gefunden, N1, P2 und N2 waren bei Stimulation des Stumpfnerves und des intakten Medianus- bzw. Femoralisnerv auf der Amputationsseite erhöht. Bei Stimulation der gesunden Seite zeigte sich ebenfalls eine ipsilaterale Aktivierung. Die Autoren interpretieren ihre Befunde als Indikator für eine stabile Erhöhung der Erregbarkeit und Reagibilität zentralnervöser Strukturen, die die Schmerzempfindlichkeit regulieren.

Elbert, Sterr, Flor, Rockstroh, Knecht, Pantev, Wienbruch und Taub (1997) untersuchten die Reorganisation des somatosensorischen Kortex nach Verlust afferenten Einstroms sowie Erhöhung des Einstroms nach einer Amputation und fanden, daß beides nach einer Amputation auftritt. Befunde aus früheren Studien, wonach es eine signifikante Verschiebung der Lippenrepräsentation in das deafferenzierte Areal gibt (Elbert et al., 1994; Flor et al., 1995), wurden repliziert. Diese Invasion der kortikalen Amputationszone ging einher mit einer signifikanten Vergrößerung der Repräsentation der Finger der intakten Hand, wahrscheinlich als Ergebnis einer erhöhten Bedeutung sensorischer Reizung als Folge einer erhöhten Abhängigkeit von der Hand durch den Verlust der kontralateralen Extremität. Aus früheren Arbeiten ist ein interhemisphärischer Transfer der Reorganisation über transkallosale Verbindungen bekannt (Calford & Tweedale, 1991).

Montoya et al. (1998) untersuchten das Ausmaß der kortikalen somatotopischen Repräsentation und ihre Beziehung zu Phantomphänomenen bei 5 Patienten mit einer Phocomelie (Abwesenheit oder Mißbildung eines Gliedes), 4 traumatisch Amputierten mit Phantomschmerz und 5 Gesunden. Die kortikalen Repräsentationen des Daumens und kleinen Fingers der intakten Hand, der Unterlippe und der Zehen (bilateral) wurden mittels Überlagerung von EEG (SEP) und MRT ermittelt. Patienten mit einer Phocomelie zeigten symmetrische Positionen der linken und rechten Lippen- und Zehrepräsentationen, während die traumatisch Amputierten mit Phantomschmerz eine signifikante Verschiebung (ca. 2,4 cm) der kortikalen Repräsentation der Lippe zur Handregion kontralateral zur Amputationsseite zeigte, aber keine Verschiebung der Zehrepräsentation. Bei den gesunden Kontrollen konnten keine Hemisphärenunterschiede in der kortikalen Repräsentation von Finger, Lippe und Zeh gefunden werden. Phantomempfindungen traten bei den Patienten mit einer Phocomelie nicht auf, jedoch sehr ausgeprägt bei den traumatisch Amputierten mit Phantomschmerz.

Flor, Braun, Elbert und Birbaumer et al. (1997) fanden bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen eine Vergrößerung des somatosensorischen Areals, das den Schmerzort repräsentiert. Diese Vergrößerung hing eng zusammen mit der Chronifizierung des Schmerzproblems.

Flor, Elbert, Mühlnickel, Pantev, Wienbruch & Taub (1998b) fanden, daß eine Reorganisation im somatosensorischen Kortex nur bei Patienten mit traumatischen Amputationen, nicht jedoch bei Patienten mit einer Phocomelie auftrat. Flor et al. (1998a) postulierten in einer weiteren Studie zwei verschiedene kortikale Generatoren für schmerzhafte und nichtschmerzhafte Phantomempfindungen. Während schmerzhafte Phantomempfindungen auf Reorganisationsprozesse in SI zurückgeführt werden konnten, waren nichtschmerzhafte Phantomempfindungen eher mit erhöhter Aktivierung in Area 5 (postparietaler Kortex) verbunden.

Einen weiteren Beweis dafür, daß Veränderungen in der funktionalen Konnektivität zwischen den benachbarten Arealen des Kortex eine wichtige Rolle bei der somatotopischen Reorganisation spielen, lieferten Kew, Halligan, Marshall, Passingham, Rothwell und Ridding (1997). Sie untersuchten 2 Patienten mit totaler Deafferenzierung der oberen Extremität. Beide Patienten hatten Phantomempfindungen und ipsilateral in der pectorialen Hautregion ein Gebiet, von wo aus mit vibrotaktiler Stimulation übertragene Empfindungen ausgelöst werden konnten. PET wurde genutzt, um kortikale Aktivierung

(regionaler kortikaler Blutfluß) während vibrotaktiler Stimulation der pectorialen Region, von wo aus übertragene Empfindungen ausgelöst werden konnten, sowie während der Stimulation eines korrespondierenden Ortes auf der intakten Seite zu messen. Auf der intakten Seite fanden sie eine Aktivierung des dorsalen Teils des kontralateralen somatosensorischen Kortex (SI), was dem Stimulationsort entsprechend. Auf der Amputationsseite fanden sie eine Aktivierung des kontralateralen SI ventral von der Rumpfrepräsentation über Abstände von 12-20 mm. Bei einer gesunden Kontrollperson wurde während der Stimulation der Finger die SI-Region ventral aktiviert, die während der vibrotaktilen Stimulation der ektopischen Phantomrepräsentation bei beiden Amputierten aktiviert war, was indiziert, daß das deafferenzierte Hand- bzw. Fingerareal durch sensorischen Einstrom von der pectorialen Region aktiviert wurde. Der deafferenzierte SI-Kortex war funktional viel stärker verbunden im Vergleich zum afferenzierten SI. Diese abnorme funktionelle Konnektivität war sowohl in rostrokaudaler als auch ventrodorsaler Dimension ausgedehnt. Dies spricht dafür, daß bei Patienten, die eine extensive Deafferenzierung dieses Gebietes haben, sensorischer Einstrom axialer Körperoberfläche Zugang zu Hand-bzw. Armareal des SI hat.

Eine Studie über den Zusammenhang zwischen peripheren Mechanismen und kortikaler Reorganisation legten Birbaumer et al. (1997) vor. Sie untersuchten die funktionelle Beziehung zwischen kortikaler Reorganisation und Phantomschmerz. Überlagerung von EEG (SEP) und MRT wurden genutzt, um Veränderungen in der kortikalen Reorganisation im somatosensorischen Kortex nach einer Anästhesie des Amputationsstumpfes durch eine Blockade des Brachialplexus bei 6 Phantomschmerzpatienten und 4 Amputierten ohne Phantomschmerz zu untersuchen. Drei von 6 Patienten mit Phantomschmerz erlebten eine vollständige Eliminierung ihres gegenwärtigen Phantomschmerzes durch die Anästhesie, die einherging mit einer rapiden Rückbildung der kortikalen Reorganisation im somatosensorischen Kortex (19,8 mm). Bei den übrigen drei Phantomschmerzpatienten änderten sich weder der Phantomschmerz noch die kortikale Reorganisation. Die Befunde indizieren eine kausale Beziehung zwischen kortikaler Reorganisation und Phantomschmerz.

Neuere Befunde indizieren, daß die einer Amputation folgende kortikale Reorganisation in SI Reorganisationsprozesse auf spinaler oder subkortikaler Ebene widerspiegeln könnten (Kaas, 1998). Deshalb sei auch auf einige damit in Zusammenhang stehende aktuelle

Befunde verwiesen.

Rückenmarks- und Hirnstammbefunde: Berichte über Reorganisationsprozesse auf Rückenmarksebene nach einer Deafferenzierung bzw. Amputation beziehen sich bislang nur auf tierexperimentelle Befunde. Exemplarisch soll hier eine kurze Übersicht über solche Befunde gegeben werden. Florence und Kaas (1995) wiesen an 3 erwachsenen Affen mit vorangegangener Hand- oder Unterarmamputation nach, daß die beobachtete enorme kortikale Reorganisation, die nach einem großen Verlust afferenten Einstroms auftritt, eine Aussprossung oder Expansion von Afferenzen des verbliebenen Gliedes in das deprivierte Territorium von Rückenmark und Hirnstamm reflektiert. Bei jedem Affen wurde eine größere Ausbreitung der sensorischen Afferenzen der verbliebenen Teile des Unterarms im Vergleich zum intakten Arm gefunden und dehnte sich aus in Bereiche des Hinterhorns des Rückenmarks und des nucleus cuneatus des Hirnstamms, die der amputierten Hand gehörten. Bei denselben Tieren aktivierte taktile Stimulation des verbliebenen Gliedes einen Großteil der deprivierten Handrepräsentation der Area 3b des Kortex, während der laterale Bereich der deprivierten Region in Area 3b durch Eingänge aus dem Gesicht aktiviert werden konnte. Diese Daten liefern den Nachweis, daß einer der Mechanismen umfangreicher Reorganisation im Kortex die Widerspiegelung topographischer Veränderungen, die subkortikal auftreten, ist. Wahrscheinlich aktivieren die ausgeweiteten primär sensorischen Eingänge postsynaptische Neurone, die normalerweise durch Handafferenzen kontrolliert werden so, daß die Neurone neue rezeptive Felder im verbliebenen Glied haben. Da die topographische Repräsentation des Körpers größtenteils bei der Weiterleitung (relay) zum Kortex vergrößert wird, können die subkortikalen Veränderungen zu dramatischen Veränderungen der kortikalen Repräsentation führen. Rasmussen (1988) berichtete, daß Fingeramputationen bei Waschbären keinen Effekt auf die Verteilung afferenter Eingänge der verbliebenen Finger in die nuclei der dorsalen column hatte. Dies indiziert, daß kleinere Deaktivierungen, wie z.B. Fingeramputationen und große Deaktivierungen, wie z.B., Hand- und Unterarmamputationen sehr unterschiedlichen Einfluß auf das Potential für neues Wachstum haben. Der Effekt der sensorischen Denervierung scheint vom Alter und dem Ausmaß der Deafferenzierung abzuhängen. Aussprossung und Reinnervierung ist auch auf thalamischer Ebene möglich, aber die Veränderungen auf Hirnstammebene allein könnten schon die Ursache für die kortikale Reorganisation sein. Die räumlich limitierten

Veränderungen der primären Afferenzen des Hirnstammes werden wahrscheinlich enorm potenziert während der Weiterleitung zum primären somatosensorischen Kortex.

Jain, Catania und Kaas (1997) untersuchten Mechanismen der Deaktivierung und Reaktivierung des somatosensorischen Kortex nach Verletzungen des dorsalen Rückenmarks, um physiologische und Verhaltenskonsequenzen der Durchtrennung von Nervenfasern der dorsalen columns zu untersuchen. Dazu durchtrennten sie dorsal columns in der zervikalen Region und zeichneten Reaktionen während Handstimulation im kontralateralen primären somatosensorischen Kortex (Area 3b) auf. Nach einer kompletten Durchtrennung der dorsalen Kolumnen werden die Neurone in Area 3b sofort und vielleicht für immer unreakibel auf Handstimulation. Nach einer Teil-Deafferenzierung aktivieren die verbliebenen dorsalen Afferenzen weiterhin die Neurone innerhalb ihres normalen kortikalen Zielgebiets, aber 5 oder mehr Wochen später ist das Aktivierungsgebiet größtenteils expandiert. Nach verlängerter Funktionswiederherstellungszeit von 6 Monaten oder mehr wird das deprivierte Handareal responsiv auf Eingänge aus dem Gesicht (die von der Sektion unbeeinträchtigt waren). Damit wurde nachgewiesen, daß die Area 3b des somatosensorischen Kortex sehr abhängig ist von Einstroms aus den dorsalen Kolumnen und andere spinale Bahnen sind kein Ersatz - sogar nach einer Verletzung nicht.

Pons et al. (1991) fanden kortikale Reorganisation im Bereich von mehr als 1 cm bei Affen mit chronischen Deafferenzierungen. Das ganze deafferenzierte Gebiet reagierte auf Stimulation des Gesichts (keine „silent areas“). Das Muster der Reorganisation war systematisch: wie bei normaler Gesichtsrepräsentation war die Mitte des Gesichts (das Kinn) kaudal in 3b repräsentiert und mehr laterale Teile des Gesichts (mittlerer Kiefer) waren mehr rostral in 3b gelegen, was für eine mediale Streckung jedes Punktes der normalen Gesichtskarte spricht. Die Autoren führen ihre Ergebnisse auf Aussprossung auf spinaler und subkortikaler Ebene (Hirnstamm, Thalamus) zurück.

Thalamusbefunde: Davis et al. (1998) nutzten Mikrostimulation während der funktionell-stereotaktischen Bestimmung der Topographie des ventrokaudalen Thalamus bei Amputierten, um sowohl die Reaktion der Neurone auf die Stimulation als auch die perzeptiven Effekte der elektrischen Aktivierung dieser Neurone bei 2 Arm- und 4 Beinamputierten mit Stumpf- bzw. Phantomschmerz bzw. nichtschmerzhaften Phantomempfindungen zu untersuchen. Die Bestimmung der thalamische

Repräsentationen erbrachte eine ungewöhnlich große thalamische Stumpfrepräsentation, ähnlich wie bei Tieren nachgewiesen. Außerdem konnten durch thalamische Stimulation bei den Amputierten, die spontane Phantomempfindungen berichteten, Phantomempfindungen (einschließlich Schmerz) ausgelöst werden - sogar in solchen Regionen, die Neurone enthalten, die auf taktile Stumpfstimulation responsiv sind. Diese Befunde unterstützen die Hypothese, daß thalamische Repräsentationen des amputierten Gliedes bei Amputierten mit Phantomempfindungen erhalten bleiben.

Es ist wahrscheinlich, daß kortikale Reorganisation nach einer Amputation von solchen Reorganisationsprozessen auf spinaler oder supraspinaler Ebene beeinflußt werden. Jedoch konnten Ergenziger, Glasier, Hahm & Pons (1997) auch den Einfluß kortikaler Reorganisation auf den Thalamus nachweisen, so daß man nicht von einer einfachen zentripetalen Kausalität ausgehen kann. Des weiteren wiesen Diamond, Huang & Ebner (1994) nach, daß es bestimmte Formen intrakortikaler Plastizität gibt, die vom Thalamus unabhängig ist.

2.3 Phantomschmerz und unspezifische kortikale Reorganisation

Kortikal unspezifische Befunde: Larbig et al. (1996) untersuchten Unterschiede in der neuronalen Verarbeitung schmerzbezogener semantischer Informationen bei Amputierten mit und ohne Phantomschmerz und Gesunden. Dazu wurden visuell evozierte Potentiale von 11 Elektrodenpositionen abgeleitet. 120 Wörter (40 neutrale, 40 körperbezogene und 40 schmerzbezogene) wurden in pseudorandomisierter Reihenfolge dargeboten. Sowohl die frühe als auch die späte Komponente des visuell evozierten Potentials waren verändert. Amputierte ohne Phantomschmerz zeigten tendenziell reduzierte N100 Amplituden während Phantomschmerzpatienten signifikant erhöhte späte Positivierung aufzeigten (400-900 ms nach dem Beginn der Wortdarbietung). Die visuell evozierten Potentiale waren vom Worttyp nicht beeinflußt. Phantomschmerzpatienten zeigten generell eine signifikante Erhöhung des späten positiven Komplex auf kognitives Material verglichen mit den beiden anderen Gruppen, aber dieser Effekt war nicht begrenzt auf schmerzbezogenes Material. Dies indiziert, daß Phantomschmerzpatienten sich in der Verarbeitung linguistischen Materials generell von Amputierten ohne Phantomschmerz und Gesunden unterscheiden. Diese Unterschiede waren nicht zurückzuführen auf den aktuellen Schmerz. Dies korrespondiert mit Ergebnissen von Elbert et al. (1994) und Flor

et al. (1995), wonach weitverbreitete kortikale Reorganisation nach einer Amputation auftritt. Patienten mit Phantomschmerz zeigten eine generell erhöhte Verarbeitungstiefe, die non-spezifische kortikale Veränderungen zusätzlich zu den spezifischen reflektieren könnte.

2.4 Phantomschmerz und Reorganisation im motorischen Kortex

2.4.1 Exkurs: Neurobiologische Grundlagen der Willkürmotorik

Anatomische und physiologische Grundlagen: Die für die willkürliche Motorik verantwortlichen motorischen Bahnen sind der Tractus corticospinalis (Pyramidenbahn) und die subkortiko-spinalen (extrapyramidalen) Bahnen.

Die Pyramidenbahn wird von Neuriten der Beetzschen Riesenpyramidenzellen in der Rinde des Gyrus praecentralis gebildet. Sie steigt durch die capsula interna abwärts, zieht in den Hinterschenkeln durch das Mittelhirn, dann durch die Brücke und die Medulla oblongata. Hier bildet sie an der vorderen Seite eine besondere Vorwölbung, die Pyramide. Unterhalb der Pyramide, im kaudalen Abschnitt der Medulla oblongata, liegt die Pyramidenkreuzung (Decussatio pyramidum, in der die Fasern zum größten Teil (80-90%) auf die andere Seite hinüberkreuzen und als Pyramidenseitenstrangbahn, Tractus corticospinalis lateralis, im Rückenmark abwärts ziehen. Die restlichen Fasern (10-20%) kreuzen nicht, sondern laufen auf der gleichen Seite als Pyramidenvorderstrangbahn, Tractus corticospinalis anterior, abwärts. Die Pyramidenbahnfasern endigen nicht nur an den motorischen Vorderhornzellen im Rückenmark, sondern auch an den Ursprungskernen der motorischen Hirnnerven (Tractus corticobulbaris). Die Pyramidenbahn leitet nicht nur nervöse Impulse für die willkürlichen Bewegungen, sondern sie dämpft auch die Reflexe. Die Pyramidenbahn stellt das zentrale Neuron der Bahn für die willkürlichen Bewegungen dar. Das periphere Neuron reicht von der motorischen Vorderhornzelle bis zur Muskelfaser. Wird diese ausgeschaltet, so tritt eine schwache Lähmung der Muskeln auf, bei Unterbrechung des zentralen Neurons (Pyramidenbahn) eine straffe oder spastische Lähmung der Muskeln (Voss & Herrlinger, 1964).

Die extrapyramidalen Bahnen nehmen ihren Ursprung aus subkortikalen Zentren und

Kernen im Hirnstamm, liegen sämtlich im Vorderseitenstrang und endigen an motorischen Vorderhornzellen (z.B. tractus thalamospinalis). Pyramidenbahnen und extrapyramidale Bahnen verhalten sich so zueinander, daß jede neue, bisher nicht ausgeführte willkürliche Bewegung zunächst von der Pyramidenbahn, später, wenn sie geübt ist, von dem extrapyramidalen System übernommen wird. So wird die Pyramidenbahn immer wieder entlastet. Das Kleinhirn nimmt ebenfalls Einfluß auf das extrapyramidal-motorische System und damit auf die willkürlichen Bewegungen des Körpers. Neuriten der Purkinje-Zellen ziehen zum Nucleus dentatus. Von diesem geht eine mächtige Fasermasse aus, die oberen Kleinhirnstiele, die nach Kreuzung (Decussatio pedunculorum cerebellarium superiorium) am Nucleus ruber endet. Funktionell wirkt das Kleinhirn bei der Aufrechterhaltung des normalen Muskeltonus mit und überwacht alle willkürlichen Bewegungen nach ihrem Ausmaß, ihrer Kraft und ihrer Geschwindigkeit und ihrem geordneten Ablauf. Es ist ein beigeordnetes motorisches Zentrum (Voss & Herrlinger, 1964).

Zur Rolle kortikaler Strukturen bei der Kontrolle der Motorik: Die Aufgabe der verschiedenen motorischen Kortexareale ist erst in Ansätzen sichtbar. Die motorischen Kortexareale sind vor allem für die Ausführung feinmotorischer Bewegungen der Zielmotorik verantwortlich, der prämotorische Kortex nimmt auch an der Planung und dem Entwurf von Bewegungen teil. Die motorischen Kortexareale sind in Bezug auf die Körperperipherie in unterschiedlichem Ausmaß somatotop organisiert (Roland & Zilles, 1996). Die Körperperipherie ist multipel repräsentiert, d.h. in mehreren Kortexarealen (Birbaumer & Schmidt, 1996). Entsprechend des aktuellen Forschungsstandes gehören grob zu den Motorkortizes der primär-motorische Kortex MI, der prämotorische Kortex (PMK) und – als Teil des PMK - das supplementär-motorische Areal (SMA) sowie der zinguläre motorische Kortex. Die menschlichen motorischen Areale sind in verschiedene Unterdivisionen aufgeteilt. Man geht dabei aus von PMK-Arealen (rostral, kaudal, ventral), drei cingulären motorischen Arealen (rostral, kaudal, dorsal), einem SMA und einem prä-SMA und dem in zwei Bereiche unterteilten MI (Roland & Zilles, 1996).

Das Kleinhirn sendet Informationen durch den Thalamus im wesentlichen durch MI, während die Basalganglien vor allem nach MII und PMK projizieren. Die Ausgänge von MI gehen im wesentlichen über die Pyramidenbahn auf die spinalen Motoneurone, während MII und PMK bevorzugt nach MI und den motorischen Zentren im Hirnstamm

projizieren. Entsprechend dem Stand der Forschung beinhaltet die Aufgabenteilung für MI die Feinkontrolle von Bewegungen, während MII und PMK eingebunden sind in die zentrale Generierung der Abfolge von komplex zusammengesetzten Bewegungsprogrammen. Am Erwerb und der Durchführung sowie an der Automatisierung von Bewegungsabläufen sind nicht nur motorische, sondern auch vor allem parietale und somatosensorische Regionen beteiligt.

Pathophysiologisch ist für die vorliegende Thematik interessant, daß periphere Nervendurchtrennungen (z.B. durch Unfälle) zur Unterbrechung von Motoneuronen führt und damit auch afferentes Feedback wegfällt, was einer Reorganisation Vorschub leisten kann durch verringerten Einstrom aus den A- δ -Fasern (Birbaumer & Schmidt, 1996).

Die antizipatorische Entladung der prämotorischen Neurone beginnt generell nach der der präfrontalen Neurone und vor der der motorischen (MI) Neurone. Dies läßt darauf schließen, daß die Verarbeitung von Motorsets zuerst im präfrontalen Kortex beginnt, dann den prämotorischen Kortex einschließt und schließlich zum Motorkortex wandert (Fuster, 1989, 1995). Auf jeder kortikalen Stufe engagiert das Motorset die konnektive Schleife der kortikalen Stufe mit subkortikalen Strukturen (Basalganglien und lateraler Thalamus). Nach Fuster (1995) spricht man trotz der Reihenfolge der Aktivierung der frontalen Areale nicht von serieller Bewegungsverarbeitung oder Ausführungskontrolle von Areal zu Areal. Es gibt ausreichend zeitliche Überlagerung in der Entladung der drei Regionen - was für eine parallele, „heterarchical“ Verarbeitung spricht (Kalaska & Crammond, 1992; Alexander, 1992), was mit der Sichtweise einer hierarchischen Anordnung motorischer Repräsentationen nicht inkompatibel ist.

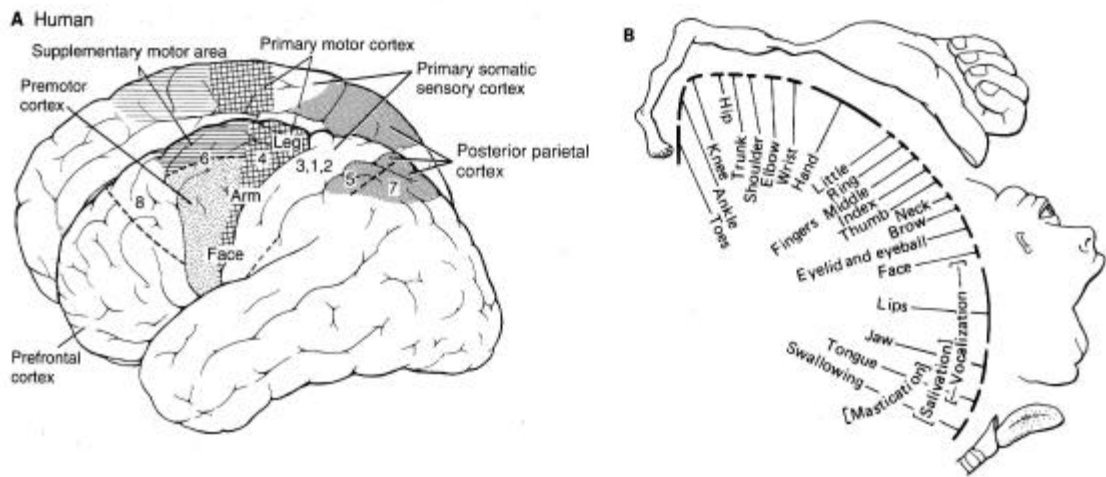


Abbildung 2 Darstellung der motorischen Kortexareale (A) und Abbildung der Somatotopie in MI (B); (aus Kandel et al., 1991)

Der primär-motorische Kortex (Motorkortex, MK, Gyrus praecentralis, Brodmann Area 4): Der primäre motorische Kortex ist charakterisiert durch die Betz'schen Riesenzellen und wird begrenzt durch den sekundären Motorkortex, den somatosensorischen Kortex und den zingulären Motorkortex. Er hat für die Bewegungsausführung exekutive Funktion und ist nicht für den Entwurf von angeborenen oder erworbenen Bewegungen verantwortlich. Dies konnte tier- und humanexperimentell durch elektrische Reizung von MI und benachbarten Arealen nachgewiesen werden, in denen lediglich Kontraktionen einzelner Muskeln, nie aber komplexe, zielgerichtete Bewegungsabläufe ausgelöst wurden. Folglich ist der Motorkortex eine und zwar die letzte supraspinale Station für die Umsetzung der Bewegungsentwürfe in Bewegungsprogramme. Mit ihm beginnt die Kette derjenigen Strukturen, die vor allem die Bewegungsausführung übernehmen (Birbaumer & Schmidt, 1996).

Im primär-motorischen Kortex sind die einzelnen Körperteile unterschiedlich repräsentiert - Hände und Gesicht überproportional, was der Feinheit der Kontrolle in den jeweiligen Abschnitten entspricht. Diejenigen Körperstellen, die über besonders gute motorische Fähigkeiten verfügen wie z.B. Finger, Lippe, Zunge belegen weit überproportionale Anteile des Gyrus praecentralis, während Rumpf und proximale Extremitäten nur auf relativ kleinen Anteilen repräsentiert sind. MI erstreckt sich nicht nur auf die sichtbare Oberfläche des Gyrus praecentralis, sondern auch in die Tiefe des sulcus centralis, ferner nach medial über die Mandelkante und auch nach rostral etwas über den Gyrus praecentralis hinaus (Birbaumer & Schmidt, 1996).

Auf der Grundlage von elektrischer Stimulation lassen sich Kolonien kortikospinaler Neurone abgrenzen, die zu bestimmten Muskeln projizieren. Diese Kolonien sind in radialen Säulen angeordnet, wobei sich jede Säule mit einer inhibierenden Schale umgeben kann. Kollaterale der kortikospinalen Zellen enden auf inhibierenden Interneuronen. Jeder spinale Pool von Motoneuronen erhält Eingänge von mehreren Kolonien oder Säulen, die ihrerseits mehrere Millimeter voneinander entfernt liegen können. Mehrere Säulen projizieren zu einem Motoneuron (multiple Repräsentation), und umgekehrt werden zahlreiche Motoneuronen von einem kortikospinalen Neuron innerviert. Die Größe der kortikalen Säulen ist erheblicher Plastizität unterworfen. Wenn sich benachbarte Glieder nicht mehr getrennt bewegen können, vereinigen sich ihre Areale und die Mikrostimulation ruft im gesamten Areal Zuckungen in der Muskulatur beider Glieder hervor. Passive Bewegungen betroffener Körperteile oder elektrischer Stimulation der dazugehörigen Muskulatur führt zu einer Expansion der Säulen um bis zu einem Millimeter, die mehrere Stunden erhalten bleibt. Jüngste Forschungsergebnisse durch Bestimmung der regionalen Topographie von MI, Einzelstudien oder metabolische Methoden führen zu einem Bild einer extensiven funktionellen Überlappung und Verteilung, bei der die Somatotopie hauptsächlich definiert ist durch die neuronale Innervation synergetischer Muskeln (Alexander & De Long, 1985; Cheney & Fetz, 1985; Buys et al., 1986; Gould et al., 1986; Sato & Tanji, 1989). Auf diese Weise kann MI eine breite Auswahl von Bewegungsmustern repräsentieren, die nur flexibel topographisch organisiert sind. Durch die Fähigkeit zur Interaktion und Überlagerung von Bewegungsrepräsentationen kann jede Pyramidenzelle in verschiedenen Bewegungsarten teilnehmen und jede Bewegung resultiert aus dem globalen Output einer weitverbreiteten Population von Zellen. Die Area 4 unterteilt sich in einen posterioren und einen anterioren Teil. Diese Unterscheidung konnte getroffen werden aufgrund zyto-, myelo- und chemoarchitektonischer und funktionaler Unterschiede. So ergab sich z.B. eine Repräsentation der Daumen und Finger in beiden Areale, die Kortex verfügen über eine unterschiedliche Rezeptordichte und laminare Verteilung von Transmitterrezeptoren.

Hierarchisch ist der Motorkortex eine Repräsentationsstufe unter dem prämotorischen Kortex einzuordnen, da die motorische Repräsentation somatotopisch organisiert, stärker mit dynamischen und kinematischen Aspekten der Bewegung verbunden sowie durch postnatale Erfahrung weniger bestimmt ist als die motorische Repräsentation im präfrontalen oder prämotorischen Kortex (Fuster, 1995).

Der sekundär-motorische Kortex (MII): Zum sekundär-motorischen Kortex (MII) zählen der prämotorische Kortex (PMK), das supplementär-motorische Areal (SMA) und der rostrale zinguläre Kortex. MI und die sekundär-motorischen Areale sind durch kortiko-kortikale Verbindungen reziprok untereinander verbunden. Neurone der SMA sind besonders auf propriozeptive Reize empfindlich, während Neurone der PMK eher auf visuelle Reize reagieren. Daher vermutet man, daß der PMK vor allem bei visuell geführten Bewegungen eingesetzt wird, die SMA bei selbstinitiierten Bewegungen, die vermehrt von Rückmeldungen von tiefen Sensoren abhängig sind. Über das zinguläre motorische Areal ist bislang wenig bekannt. Es wird durch verschiedene Motorparadigmen aktiviert (Roland & Zilles, 1996). Vermutlich sind all diese Areale durch ihre enge Verbindung mit dem Rückenmark auch an der motorischen Ausführung beteiligt. Alle sekundär-motorischen Areale spielen zudem eine Rolle beim Prozeß der Vorbereitung zum Handeln (Schmidt & Thews, 1995).

Der prämotorische Kortex (PMK) und das supplementär-motorische Areal (SMA): Der PMK liegt rostral von MI und bildet einen Teil der Area 6. Die genaue Abgrenzung dieses Areals ist noch nicht abgeschlossen. Aufgrund des derzeitigen Forschungsstands läßt sich schließen, daß die klassischen Motorareale mehrfach unterteilt zu sein scheinen (Roland & Zilles, 1996). PMK erhält vor allem posterior-parietale Eingänge. Efferente Neurone schalten überwiegend auf Hirnstammregion, die ihrerseits die proximale und axiale Muskulatur kontrollieren. Ihre Antwort hängt davon ab, welche Bewegung geplant wird und bezieht sich nicht auf die Bewegung einzelner Gliedmaßen. Der prämotorische Kortex ist ebenfalls bis zu einem gewissen Grad topographisch organisiert und zwischen den präfrontalen und den primär-motorischen Kortex (MI) zwischengeschaltet. Er ist unterteilt in zwei Teile mit etwas unterschiedlichen anatomischen und physiologischen Charakteristika - ein laterales Areal (6b) oder den PMK und ein mediales Areal (6a nach Vogt). Das letztere ist auch unter dem Namen Supplementär-motorisches Areal (SMA) bekannt. Einzel- und Stimulationsstudien haben gezeigt, daß beide bis zu einem gewissen Grad somatotop organisiert sind und separate kinetische Landkarten enthalten. (Alexander & Crutcher, 1990; Crutcher & Alexander, 1990; Fried et al., 1991; Kurata, 1992). Da sich innerhalb beider Areale Zellen vor Bewegungen antizipatorisch entladen, nimmt man an, daß die Areale an der Bewegungsvorbereitung beteiligt sind (Tanji et al., 1980; Godschalk, et al., 1981; Wise & Mauritz, 1985; Di Pellegrino & Wise, 1991).

Die im SMA angesiedelten Neurone übertragen und filtern die Ausgänge der Putamenschleife von den Basalganglien zum motorischen Kortex. Im SMA werden vorbereitende Aktivitäten ausgelöst, die bis zu einer Sekunde vor Handlungsbeginn in den Arealen 2,5 und 4 registriert werden können (allerdings nicht bei Routinebewegungen). Mittels BP-Messungen und PET können Aktivitäten in diesen Regionen gemessen werden, wenn Bewegungen nur gedanklich durchgespielt werden. Des weiteren spielt SMA eine wichtige Rolle bei komplexen koordinativen Bewegungen (insbesondere Bewegungskoordination von mehreren Fingern, Gliedmaßen oder der Haltungskontrolle bei Greifbewegungen) (Dudel et al., 1996). Das SMA ist ebenfalls somatotop gegliedert und befindet sich in der Tiefe der Fissura interhemispherica im Anschluß an den primären motorischen Kortex und etwas rostral davon (Birbaumer & Schmidt, 1996).

Läsionen des prämotorischen Kortex führen zu einer Reihe von Defiziten im Erlernen und der Ausführung von Motorsequenzen (Wiesendanger, 1981). Bei Affen mit SMA-Läsionen wurden Defizite in der Selbstinitiation von Bewegungen gefunden (Passingham et al., 1989). Läsionen des PMK unterbrechen Bewegungen, die durch sensorische Reize ausgelöst werden (Halsband & Passingham, 1985). Ein Review über Läsionsstudien am Menschen führte Goldberg (1985) dazu, die Rolle der SMA in der Organisation von Motorsequenzen, die auf internen Programmen basieren, zu postulieren. Studien mit bildgebenden Verfahren haben auch eine Beteiligung des prämotorischen Kortex, speziell der SMA, an der Initiation und Organisation solcher Sequenzen indiziert (Colebatch et al., 1991; Deiber et al., 1991; Grafton et al., 1992). Das sogenannte Bereitschaftspotential 1-2 s vor Bewegungsbeginn (Kornhuber & Deecke, 1965) scheint in der SMA generiert zu werden. Der Nachweis, daß das SMA an der Initiation willkürlicher Bewegungen beteiligt ist, wurde dahingehend attribuiert, daß das SMA eine kritische Rolle in der Volition spielt (Eccles, 1982; Mushiake et al., 1991). Im Gegensatz dazu, wurde dem PMK auf der Basis von Läsionsstudien eine essentielle Rolle bei der Kontrolle extern bezogener (referenced) und automatischer Bewegungen zugeschrieben (Evarts & Wise, 1984; Passingham, 1985; Rizzolatti et al., 1983). Studien an einzelnen motorischen Einheiten zeigen, daß im allgemeinen Motorrepräsentationen im prämotorischen Kortex nicht definiert sind im Sinne von speziellen Effektoren, Muskeln oder Muskelgruppen, sondern im Sinne von globaler Bewegungen, Wege (Trajektorien) oder Ziele (Targets). Prämotorische Neurone enkodieren Motorhandlungen eher als einzelne Bewegungen (Rizzolatti et al., 1988). Eine Motorhandlung ist definiert durch externe Raumkoordinaten, Bewegungsablauf und das Ziel statt durch bloße körperbezogene physikalische Bewegungsparameter. Daß Sequenzen

im prämotorischen Kortex repräsentiert werden, wird durch den Nachweis untermauert, daß prämotorische Läsionen beim Menschen die Fähigkeit zur Reproduktion motorischer Rhythmen aus dem Gedächtnis beeinträchtigt (Halsband et al., 1993). Unterschiede zwischen SMA und PMK sind schwer zu eruieren. Eine Studie von Mushiake et al. (1991) konnte zeigen, daß während einer instruierten Verzögerung vor der Bewegung die Mehrheit der aufgabenbezogenen SMA-Einheiten speziell aktiviert wurden, wenn die Bewegung selbst anstelle durch einen visuellen Stimulus initiiert wurde, während für den PMK genau das Gegenteil zutraf. Prämotorische Neurone scheinen für visuelle Eingänge zugänglicher zu sein als andere frontale Neurone (Okano, 1992). Signale, die PMK-Repräsentationen und Motorset aktivieren, scheinen größtenteils von externen Rezeptoren zu kommen, während Signale, die SMA-Repräsentationen und Sets aktivieren, größtenteils von internen Quellen kommen - wahrscheinlich vom gleich darüber liegenden präfrontalen Kortex. Eine Studie von Aizawa et al. (1991) erbrachte den Nachweis für prämotorische Plastizität und für das Prinzip der Motorgedächtnis-Migration, geschlossen aus Verhaltenswiederherstellung nach präfrontalen Läsionen. SMA-Einheiten werden vor der Bewegung normal aktiviert während des Erlernens einer visuomotorischen Aufgabe. Mit intensivem Über-Training verschwindet die SMA-Aktivierung jedoch. Nach Entfernung von MI verschlechtert sich die Leistung deutlich und während des Wiedererlernens werden die SMA- Zellen wieder aktiviert. Nachweislich werden die SMA-Zellen, die nach dem Über-Training nicht länger brauchten, wahrscheinlich weil es eine Verschiebung (displacement) des Aufgaben-Engramms auf eine hierarchisch niedrigere Stufe (wahrscheinlich PMK oder Basalganglien) gegeben hat, wiedergewählt mit der Notwendigkeit, die Aufgabe wiederzuerlernen. Dieser neuronale Nachweis prämotorischer Plastizität stimmt mit neuropsychologischen Studien und Studien mit bildgebenden Verfahren zur prämotorischen Beteiligung am motorischen Lernen überein (Halsband & Freund, 1990; Grafton et al., 1992).

Zusammengefaßt scheint der prämotorische Kortex Neurone zu enthalten, die zu Repräsentationsnetzwerken verschiedener hierarchischer Positionen zu gehören scheinen. Es ist nicht möglich, diesen Kortex hierarchisch zu unterteilen, da innerhalb desselben Zellen verschiedener Kategorien untereinander vermischt sind. Nicht einmal die SMA-PMK-Unterteilung ist klar, da Zelltypen in beiden Unterarealen vermischt sind. Jedoch aus der Prävalenz bestimmter Zelltypen innerhalb der Unterareale läßt sich schließen, daß die SMA hierarchisch etwas über dem PMK zu stehen scheint. SMA-Einheiten scheinen allgemeinere, willkürliche, komplexe und zielorientierte Handlungen zu repräsentieren als

PMK-Einheiten, obwohl weniger als präfrontale Einheiten (Fuster, 1995).

Eine strikte Somatotopie der motorischen Kortexareale ist durch neuere Forschungsergebnisse in Frage gestellt. So fand z.B. Geyer (1996) im motorischen Kortex zwei Repräsentationen von Daumen und einigen Fingern – eine im anterioren und eine im posterioren MI. Kawashima (1995, 1996) fand ähnliches für die Oberarmmuskeln. Innerhalb des MI scheinen die COG für verschiedene Aktivierungen somatotop gegliedert zu sein, zeigen aber eine hohe funktionelle Überlappung. Über die Somatotopie von SMA, CMA und PMK herrscht Uneinigkeit (Roland & Zilles, 1996). Traditionell kontrolliert MI kontralaterale Bewegungen, während SMA und PMK bilateral aktiviert werden, jedoch wurde im MI auch ipsilaterale Aktivierung gefunden (Kim et al., 1993).

Bezüge zum präfrontalen Kortex: Läsionen des präfrontalen Kortex führen beim Menschen zu Schwierigkeiten bei der Initiierung und Ausführung neuen zielgerichteten Verhaltens. Patienten mit präfrontalen Beeinträchtigungen haben Schwierigkeiten, neue Sequenzen von Sprache oder motorischen Verhaltens spontan zu initiieren (Stuss & Benson, 1986). Damit eng verbunden ist die Schwierigkeit, neue Pläne zu formulieren, die vielfach nachgewiesen werden konnte (Owen et al., 1990). Des weiteren scheinen präfrontale Läsionen Kurzzeitrepräsentationen spezifischer Bewegungen, wie sie für die Integration zeitlich ausgedehnten Verhaltens nötig sind, zu beeinträchtigen. Patienten mit frontalen Läsionen haben Schwierigkeiten, die Reihenfolge und Ausführung extern oder intern generierter Motorreaktionen zu erinnern (McAndrews & Milner, 1991; Petrides, 1992).

Bildgebende Verfahren beim Menschen lieferten weitere Beweise, daß der präfrontale Kortex in die Repräsentation von Bewegungen einbezogen ist. Präfrontale Aktivierung tritt besonders dann auf, wenn der Proband Bewegungsabläufe geistig vorwegnimmt (Ingvar & Philipson, 1977; Roland, 1985; Roland & Friberg, 1985).

Soweit gibt es keinen Beweis somatotoper oder kinematischer Organisation im präfrontalen Kortex, mit Ausnahme des frontalen Augenfeldes (Area 8). Die Bewegungsrepräsentation im mehr anterioren präfrontalen Kortex ist wahrscheinlich idiosynkratisch zum Individuum, kontextabhängig und nur schwach topographisch definiert. Generell ist die Motorrepräsentation im prämotorischen Kortex besser organisiert (Fuster, 1995).

2.4.2 Verletzungsbedingte Plastizität im motorischen Kortex

2.4.2.1 Verletzungsbedingte Plastizität motorischer Repräsentationen nach peripheren Nervenläsionen (Deafferenzierung, Amputation)

Verletzungsbedingte plastische Veränderungen im somatosensorischen Kortex sind aufgrund des Wegfalls konkurrierender Einflüsse aus der Peripherie (aus Neuronenverbänden, die früher mit dem deprivierten Rezeptorgebiet assoziiert waren) anderen Mechanismen als lernbedingte Veränderungen (siehe Kapitel 2.4.3) zugeordnet worden. Dieser Wegfall von Eingängen erlaubt benachbarten Arealen sich die Verfügbarkeit der deprivierten (nun „leeren“) Arealen zunutze machen zu können. Der biologische Nutzen dieser Veränderungen ist bislang nicht bekannt und scheint oftmals maladaptiv zu sein, da er mit unangenehmen Wahrnehmungskorrelaten, wie sie der Phantomschmerz darstellt, einhergeht. Wie im folgenden gezeigt werden wird, führt auch im motorischen Kortex eine Deafferenzierung zu einer Plastizität kortikaler Reorganisation, die, wie gezeigt wird, aber auf den kortikalen Bereich beschränkt zu sein scheint (s.u.).

2.4.2.1.1 Tierexperimentelle Befunde zur verletzungsbedingten Plastizität motorischer Repräsentationen nach peripheren Nervenläsionen (Deafferenzierung, Amputation)

Sanes, Lando & Donoghue (1988) sowie Sanes, Suner und Donoghue (1990) konnten bei adulten Ratten mit fazialen Nervenläsionen Expansionen der Vorderpfoten- und Augenlidrepräsentationen in das normale Vibrissa-Areal zeigen. Mittels chronisch implantierter Elektroden im Motorkortex konnte nach wiederholter Untersuchung eine Verschiebung von Vibrissa zu Vorderpfote innerhalb von Stunden nach fazialer Nervendurchtrennung nachgewiesen werden, d.h., das vorherige M1-Vibrissagebiet hat seine absteigenden Bahnen neuen Muskelgruppen zugewandt. Diese vergleichsweise schnellen Veränderungen motorkortikaler Repräsentationsmuster weisen darauf hin, daß synaptische Beziehungen zwischen Motorkortex und Muskel auch bei adulten Säugetieren kontinuierlich verändert werden. Solche Veränderungen sind auch noch Monate nach der Läsion nachweisbar. Die Organisation des motorkortikalen Outputs wurde untersucht mittels der Bestimmung der Topographie der Ausbreitungsfläche der Bewegung, die durch

intrakortikale elektrische Stimulation (ICMS) bei anästhesierten Ratten durchgeführt wurde. Bei den Ratten war entweder eine Vorderpfotenamputation oder eine Fazialisnervläsion zwischen einer Woche und 4 Monaten vor der Messung durchgeführt worden. Nach der Vorderpfotenamputation vergrößerte sich das Gebiet, von dem mit niedrigen Reizschwellen Schulterbewegungen ausgelöst werden konnten. In einer zweiten Studie konnten die Autoren (Donoghue, Suner & Sanes, 1990) nachweisen, daß kortikale Veränderungen in M1 nach peripheren Nervenläsionen sehr schnell nachweisbar sind. Sie untersuchten die Veränderungen innerhalb der ersten Stunden nach der Motornervläsionen bei den Ratten mit den Fazialisnervläsionen und fanden, daß die Grenze der Vorderpfoten sich ca. 1 mm mehr nach medial von seinem ursprünglichen Ort in das frühere Vibrissaterritorium verschoben hatte. Ein Vorderpfoten-EMG konnte für bis zu 10 Stunden innerhalb dieses reorganisierten Kortex evoziert werden.

Schieber & Deuel (1997) untersuchten mittels intrakortikaler Mikrostimulation einen 15 Jahre alten Makaken mit einer rechtsseitigen Amputation in Höhe des Schultergelenks, die zum Zeitpunkt der Untersuchung 2 Jahre zurücklag. Sie fanden eine extensive Reorganisation in SI (Invasion der Schulterrepräsentation ins Armareal), aber nur eine begrenzte Reorganisation in MI und schlußfolgern daraus, daß diese Unterschiede in der Reorganisation einen Unterschied zwischen dem Ausmaß der De-efferenzierung im Vergleich zur Deafferenzierung reflektieren und damit zwei verschiedene Prozesse darstellen.

2.4.2.1.2 Humanexperimentelle Befunde zur verletzungsbedingten Plastizität motorischer Repräsentationen nach peripheren Nervenläsionen (Deafferenzierung, Amputation)

Hess, Mills und Murray (1986) untersuchten mittels TMS eine Patientin mit einer linksseitigen Armamputation. Die Patientin berichtete über ein Teleskopphänomen (bei Amputation direkt oberhalb des Ellbogens wurde die Hand direkt am Stumpfende wahrgenommen). Des weiteren berichtete sie über Phantomempfindungen in den Fingern (Gefühl des Vorhandenseins, Fähigkeit zur willkürlichen Bewegung). Stimulation der rechten zerebralen Hemisphäre resultierte in Phantomzuckungen der linken Finger, aber diese Empfindung war immer begleitet von Kontraktionen des Stumpfmuskels. Bedeutender war, daß die Reaktion im rechten m.abductor digiti minimi nach linkshemisphärischer Stimulation durch die Kontraktion von Muskeln in der linken

Phantomhand fazilitiert werden konnte. Dies trat ohne gleichzeitige Stumpfbewegung auf. Diese Beobachtung bei der Patientin mit Phantomempfindungen weist stark darauf hin, daß afferenter Einstrom von einem Muskel nicht obligatorisch für das Auftreten einer Fazilitierung ist, was für eine kortikale Einflußnahme spricht.

Hall, Flament, Fraser und Lemon (1990) leitete EMG-Reaktionen auf nichtinvasive transkranielle Elektrostimulation von Armmuskeln bei Patienten mit einer Phocomelie ab. Sie fanden niedrigere Schwellen auf der amputierten, verglichen mit der intakten Seite und eine größere Repräsentation der Muskeln. Kontrahierende Muskeln zeigten erhöhte Reaktionen auf die TES und diese Erhöhung war auf der amputierten Seite größer. Ein ähnlicher Befund ergab sich bei einem Patienten mit einer traumatischen Amputation in frühem Kindesalter, jedoch nicht bei einem Patienten mit einer traumatischen Amputation im Erwachsenenalter. Die Autoren schlußfolgern, daß Patienten mit einer Phocomelie eine substantielle Reorganisation des kortikospinalen Systems aufzeigen, wie sie auch eher nach traumatischer Amputation in frühem Alter nachweisbar ist.

Cohen et al. (1991) untersuchten 7 Patienten mit unilateralen Armamputationen, einen Patienten mit Phocomelie und 10 gesunde Kontrollen mittels TMS. Bei den Amputierten wurde das EMG von Muskeln direkt oberhalb des Stumpfes (m.biceps brachii oder m.deltoideus) sowie den Parallelmuskeln auf der intakten Seite abgeleitet. Bei den Amputierten wurden größere MEPs, ein höherer Prozentsatz des aktivierten Motoneuronpools und geringere Schwellen zur Auslösung der MEPs nach Stimulation auf der Hemisphäre kontralateral zur Amputation verglichen mit der ipsilateral zur Amputation gefunden. Muskeln ipsilateral zur Amputation konnten von einem größeren Kortexareal ausgelöst werden. Bei den traumatisch Amputierten konnte ein Phantomphänomen (Bewegungswahrnehmung in Hand oder Fingern) ausgelöst werden, nicht aber bei den Phocomelien. Die Ergebnisse sind kompatibel mit kortikaler oder spinaler Reorganisation in adulten Motorbahnen, die nach Amputation zu einer Vergrößerung der Muskeln oberhalb des Stumpfes führen.

Fuhr et al. (1992) fanden analoge Ergebnisse bei unilateral Beinamputierten - Stimuli gleicher Intensität an den optimalen Skalppositionen rekrutierten einen signifikant größeren Prozentsatz des Alpha-Motoneuronenpools des m.quadrizeps femoris (proximal zur Amputation und parallel) oberhalb der Amputation verglichen mit der intakten Seite. Muskeln auf der Amputationsseite konnten im Trend von einer größeren Anzahl von Skalppositionen ausgelöst werden. Es wurde kein Unterschied in der H/M Ratio des

Quadrizeps zwischen ipsilateral und kontralateral gefunden. Die Abwesenheit von Veränderungen in der Erregbarkeit des Alpha-Motoneuronenpools bei gleichzeitiger motorischer Reorganisation der Zielmuskeln proximal zum Stumpfes sprechen dafür, daß die Reorganisation proximal zum Alpha-Motoneuronenniveau auftritt.

Brasil-Neto, Cohen, Pascual-Leone, Jabir, Wall und Hallett (1992) untersuchten 3 gesunde Probanden vor, während und nach einer anästhetischen Blockade von Unterarm und Hand. EMG wurde abgeleitet vom m.biceps brachii, welcher der Muskel direkt oberhalb der Blockade war, und zur Kontrolle des Blocks vom m. abductor pollicis brevis. Die MEP-Amplituden am Bizeps erhöhten sich graduell mit der Anästhesie, während sie am m.abductor pollicis brevis verschwanden. Innerhalb von 20 Minuten nach der Anästhesie kehrten die MEP-Amplituden auf ihr Ausgangsniveau zurück. Die MEPs des Armes kontralateral zur Blockade blieben unbeeinflusst. Ein ähnliches Experiment wurde von Brasil-Neto, Valls-Solé, Pascual-Leone, Cammarota, Ammassian, Cracco & Cohen (1993) für die anästhetische Blockade einer unteren Extremität berichtet, wobei das EMG vom m. vastus medialis (oberhalb des Blocks) und m.extensor digitorum brevis (zur Blockkontrolle) abgeleitet wurde. Die Ergebnisse beider Studien sprechen für eine Unmaskierung von vorher existierenden synaptischen Verbindungen aufgrund von Disinhibition auf kortikaler und subkortikaler Ebene, da die zugrundeliegenden Mechanismen einer akuten Modulation des motorischen Outputs unterliegen und nicht durch die Etablierung neuer synaptischer Kontakte erklärt werden können. In der Studie zu den unteren Extremitäten wurde ebenfalls der Frage nachgegangen, auf welcher Ebene die Reorganisation beobachtbar ist. Dazu wurden die MEPs, die durch transkranielle Elektrostimulation (TES), spinale Elektrostimulation (SES) und TMS evoziert wurden, sowie H-Reflexe und die H/M Ratio (evoziert durch percutane elektrische Stimulation des m. vastus medialis) ermittelt (H-Reflexe und H/M Ratio sind Indikatoren der Erregbarkeit der Alpha-Motoneuone). Weder auf Alpha-Motoneuron-Ebene (keine Veränderung der H/M Ratio) noch auf spinaler Ebene (MEPs auf SES änderten sich nicht während der Ischämie) wurde eine Reorganisation nachgewiesen. Auch die MEPs auf TES änderten sich nicht, während sich lediglich die MEPs auf TMS veränderten. Dieses Ergebnis spricht für eine Veränderung der präsynaptischen Aktivität auf der Ebene kortikaler neuronaler Netze, die Pyramidentraktneurone innervieren, als Quelle der Reorganisation.

Kew, Ridding, Rothwell, Passingham, Leigh, Sooriakumaran, Frackowiak und Brooks (1994) untersuchten 6 Armamputierte mittels PET und TMS. Der regionale kortikale

Blutfluß wurde gemessen während die Probanden Stumpfbewegungen ausführten, um die Aktivierung des primär-motorischen Kortex (M1), des primär-somatosensorischen Kortex (S1) und der Assoziationskortexes zu erfassen. Die EMG-Reaktion auf TMS wurde in den oberen Armmuskeln gemessen, um die kortikale Erregbarkeit der Neurone des Probanden in Ruhe zu ermitteln. Um mögliche kortikale Mechanismen, die mit Phantomphänomenen verbunden sind, zu untersuchen, wurden die PET- und TMS-Befunde zwischen den Probanden mit erworbener, traumatischer Armamputation (die Phantomempfindungen hatten, N=3) und Phocomelien (ohne Phantomempfindungen, N=3) verglichen. Schulterbewegungen waren mit einer signifikanten Erhöhung des regionalen kortikalen Blutflusses im kontralateralen M1/S1-Kortex bei beiden Gruppen von Amputierten. Bei traumatisch Amputierten traten diese Erhöhungen in einem größeren Gebiet auf und hatten signifikant größere Magnituden im partiell deafferenzierten Kortex kontralateral zur Amputation. Letzteres traf für die Phocomelien nicht zu. In der Gruppe der traumatisch Amputierten nicht aber in der Gruppe der Phocomelien wurden Veränderungen im regionalen kortikalen Blutfluß im partiell deafferenzierten M1/S1-Kortex auch während der Bewegung des ipsilateralen, intakten Armes gefunden (siehe auch Reshetnyak et al., 1996). Die TMS-Ergebnisse zeigten, daß der veränderte regionale kortikale Blutfluß im deafferenzierten M1-Kortex von traumatisch Amputierten mit erhöhter kortikospinaler Erregbarkeit verbunden ist (MEPs auf Amputationsseite signifikant höher und von mehreren Skalppositionen auslösbar). Solche Veränderungen in der kortikospinalen Erregbarkeit konnten bei den Phocomelien nicht nachgewiesen werden. Dies indiziert, daß die Reorganisation im menschlichen Kortex durch verschiedene Mechanismen bedingt sein kann, die davon abhängen, ob die Deafferenzierung während früher Entwicklung oder im Erwachsenenalter eintritt. Traumatisch Amputierte zeigten Veränderungen im regionalen kortikalen Blutfluß im partiell deafferenzierten posterioren parietalen Kortex und dem inferioren Parietallappen sowohl während der Bewegung des amputierten als auch des intakten Armes. Die Veränderungen im regionalen kortikalen Blutfluß konnten im Parietalkortex bei traumatisch Amputierten erhöhte Erregbarkeit parietaler Neurone reflektieren. Die Ergebnisse sprechen dafür, daß Phantomempfindungen bei Patienten mit erworbenen Amputationen mit veränderter Hemmung im S1- und im posterior parietalen Kortex, der eine Karte des fehlenden Körperteils enkodiert (Körperschema siehe Melzack), verbunden sein könnte.

Ojemann und Silbergeld (1995) berichten über eine Einzelfallstudie, in der bei einem Patienten mit einer Armamputation der kontralaterale Kortex mittels elektrokortikaler

Stimulation während einer Kraniotomie im Wachzustand topographisch untersucht wurde. Die Amputation bei dem Patienten lag 24 Jahre zurück. Während der letzten 10 Jahre vor der Kraniotomie hatte der Patient keine der anfangs nach der Amputation selten aufgetretenen schmerzhaften und nichtschmerzhaften Phantomempfindungen mehr berichtet. Die motorischen Repräsentationen von Gesicht und Kiefer breiteten sich mehr superior aus als deren sensorische Repräsentationen. Im superioren Bereich konnten Schulterbewegungen lateraler als gewöhnlich (also auch in dem Gebiet, das früher die Hand innervierte) ausgelöst werden. Eine kleine Region des Gyrus präzentralis zwischen Kiefer- und Schulterrepräsentation löste bei Stimulation keinen feststellbaren Effekt aus. Die Untersuchung der somatosensorischen Repräsentationen zeigte eine ähnliche topographische Verteilung des Gesichts- und Mundkortex, obgleich posterior und inferior zum Schulter-Motorkortex. Phantomempfindungen im Bereich des rechten Armes und der Hand ausgelöst werden konnten. Die Befunde weisen darauf hin, daß eine signifikante motorische Reorganisation nach einer Amputation auftritt, die mit einer Expansion benachbarter homunkularer Repräsentationen einhergeht, ohne Verlust der somatosensorischen Repräsentationen des amputierten Gliedes - ungeachtet der langen Zeitperiode, in der bei dem Patienten keine Empfindung mehr aufgetreten war. Im Gegensatz zu Modellen der Plastizität des somatosensorischen Kortex könnte die Plastizität des erwachsenen Kortex systemspezifisch sein - mit einer Reorganisation im motorischen nicht aber in somatosensorischen Systemen.

Ridding und Rothwell (1995) nutzten TMS, um die Muskelrepräsentation von einer Amputation (2 Patienten) bzw. einer vorübergehenden Deafferenzierung (2 Patienten) benachbarter Muskeln topographisch zu ermitteln. Im Ruhezustand waren die Repräsentationen in der Hemisphäre kontralateral zur Amputation/ Deafferenzierung größer und die Muskelantwort auf der Amputations-/ Deafferenzierungsseite größer als auf der intakten Seite. Dieser Unterschied verschwand jedoch, wenn die topographischen Repräsentationen bei leichter, willkürlicher Kontraktion der Zielmuskeln ermittelt wurden. Die Autoren schlußfolgerten daraus, daß die Reorganisation kortikospinaler Projektionen zu einem Muskel, wie sie im Ruhezustand beobachtet wurde, während der Aktivierung nicht länger nachweisbar ist. Wenn das der Fall ist, dann stellt sich die Frage nach dem möglichen funktionellen Nutzen solcher Reorganisation für die Kontrolle der Bewegung nach peripheren Verletzungen. Die Autoren schlußfolgern, daß die erhöhte Erregbarkeit der kortikospinalen Projektionen zu Muskeln oberhalb der Amputation oder des anästhetischen Blocks in Ruhe der entspricht, die man in der normalen

Aktivierungsbedingung sieht, d.h., in Ruhe ist die Erregbarkeit der kortikospinalen Elemente, die in den intakten Arm projizieren, gering, während sich die Erregbarkeit der Projektion zur amputierten oder anästhetisierten Seite in einem hohen Aktivierungszustand befindet. Bei Kontraktion des intakten Arms erhöht sich die Erregbarkeit zu einem ähnlich aktivierten Zustand und die Hemisphärendifferenz in der Erregbarkeit wird reduziert. Diese Befunde haben bedeutende Implikationen für die Interpretation der Reorganisation im Motorkortex. Vorangegangene Studien indizierten, daß eine erhöhte Erregbarkeit im Ruhezustand eine verbesserte kortikale Kontrolle der intakten Muskeln oberhalb der Amputation/ Deafferenzierung reflektieren könnte. In der Tat könnte die kortikale Veränderung adaptiv sein und die Funktionswiederherstellung maximieren. Die Tatsache jedoch, daß die Effekte während der willkürlichen Kontraktion verschwinden oder sich umkehren, rufen Zweifel an so einer Erklärung hervor.

Pascual-Leone, Peris, Tormos, Pascual-Leone Pascual und Catala (1996) berichten ebenfalls eine Einzelfallstudie, bei der die Veränderungen der motorkortikalen Repräsentationen von Gesicht (leider keine genaue Angabe welcher der unteren Gesichtsmuskel) und Oberarmen vor und nach einer traumatischen Armamputation im Längsschnitt mittels TMS untersucht wurden. Die Versuchsperson war ein 22-jähriger männlicher Student (Rechtshänder), der 7 und 3 Monate vor seinem Unfall als gesunder Proband an einer TMS-Studie teilgenommen hatte. Bei dem Unfall verlor er den rechten Arm bis unter den Ellbogen. Nach dem Unfall wurde der Patient 5 Wochen, 4 Monate und 11 Monate nach der Amputation untersucht. Neben der TMS-Untersuchung wurde der Patient nach seiner Wahrnehmung des Phantomgliedes befragt (Position und Qualität). Über die Zeit wurde ein zunehmendes Teleskopphänomen berichtet. Innerhalb der ersten 4 Wochen nach der Amputation hatte der Patient starke schmerzhaft und nichtschmerzhaft Phantomempfindungen, die mit der Zeit abnahmen und schließlich ganz verschwanden. Kurz nach der Amputation konnten bei dem Patienten Phantomempfindungen von den Skalppositionen ausgelöst werden, von denen vor der Amputation Daumenbewegungen ausgelöst werden konnten. Im weiteren Verlauf konnten an diesen Skalppositionen nicht nur Phantomempfindungen sondern auch Motorpotentiale im Gesichts- oder Stumpfmuskel ausgelöst werden, was für eine Invasion der Originalrepräsentationen der amputierten Hand durch benachbarte Repräsentationen von Gesicht und Arm spricht. Als letztendlich die kortikalen Motorrepräsentationen von Gesicht und Stumpf eng benachbart repräsentiert waren und mittels TMS keine Phantomempfindungen mehr ausgelöst werden konnten, berichtete der Patient auch keine spontanen Phantomempfindungen mehr. Elf Wochen

nach der Amputation erlebte der Proband erstmalig evozierte Phantomempfindung im Daumen, wenn seine rechte Wange gestreichelt wurde. Bei der Untersuchung 4 Monate nach der Amputation gab es eine Kopfposition, welche, wenn sie stimuliert wurde, simultane MEPs im rechten unteren Gesichtsmuskel und Phantomempfindungen im amputierten rechten Daumen auslöste. Reorganisation über mehrere Zentimeter konnte mittels dieser Studie nachgewiesen werden. Die Ergebnisse indizieren, daß Phantomempfindungen eine Konsequenz von deafferenzierten kortikalen Repräsentationen sind und verschwinden, wenn das neurale Substrat, das vormals das amputierte Glied repräsentierte, die Repräsentation benachbarter Körperteile übernimmt. Die Reorganisation des motorischen Systems könnte helfen, die Phantomempfindungen zu kontrollieren, während Veränderungen, die ausschließlich auf das somatosensorische System begrenzt sind, zu ihrer Chronifizierung führen könnten - so die Interpretation der Autoren.

Ersland, Rosen, Lundervold, Smievoll, Tilleng, Sunderberg & Hughdal (1996) nutzten funktionelle Magnetresonanztomographie um einen rechts Armamputierten während realer (linksseitig) und in der Vorstellung (rechtsseitig) ausgeführter Fingerbewegungen (Tapping) zu untersuchen. Der Proband war instruiert, im Wechsel die Finger der linken Hand zu bewegen bzw. sich vorzustellen, diese Bewegung mit den nicht mehr vorhandenen Fingern der rechten Hand auszuführen. Eine Aktivierung während der Fingerbewegung mit der intakten linken Hand wurde im rechten Motorkortex beobachtet. Ebenfalls gab es eine entsprechende Aktivierung im linken Motorkortex bei der Ausführung der vorgestellten Bewegung. Bei dem Probanden handelte es sich um einen ursprünglich rechtshändigen Mann (35 Jahre alt), der bei einem Zugunglück, das zur Zeit der Untersuchung 1,5 Jahre zurücklag, seinen rechten Arm oberhalb des Ellbogens (bei intakter Schulter) verlor. Er litt unter häufigen Phantomschmerzen im amputierten Teil des Armes, insbesondere im Handgelenk- und Fingerbereich, wo er oft das Gefühl hatte, daß die Finger der amputierten Hand verkrampft waren und sich in einer unangenehmen, von selbst nicht lösbaren Position befanden. Das Experiment wurde ermöglicht durch die Anwendung von Hypnose, unter der der Patient in der Lage war, die verkrampfte Handposition zu lösen und die Finger einzeln zu bewegen. Die Hypnose bewirkte eine Verringerung des Phantomschmerzes und erhöhte das Kontrollgefühl des Patienten. Ähnliche Instruktionen zur Entspannung und Vorstellung erhielt der Patient auch während der vorgestellten Fingerbewegungen. Fingerbewegungen mit der linken intakten Seite resultierte in einem größeren aktivierten präzentralen Areal als vorgestellte Bewegungen der amputierten rechten Finger. Das aktivierte Areal in der linken Hemisphäre war nur ca.

30 % so groß wie das in der rechten Hemisphäre (sensorisches Feedback fehlt). In der linken Hemisphäre konnte während der vorgestellten Fingerbewegungen eine leichte Zeitverzögerung im Aktivierungsbeginn, verglichen mit dem in der rechten Hemisphäre, beobachtet werden. Dies spricht dafür, daß die aufgabenspezifische neuronale Aktivierung bei der mentalen langsamer als bei der physischen Aktivierung ist. Bei der Ausführung der vorgestellten Bewegungen wurde außerdem keine Aktivierung des SMA gefunden - möglicherweise aufgrund der Tatsache, daß SMA der Speicherort für Motorsequenzen ist, die, wenn sie nicht bekräftigt werden, nicht mehr aktiviert werden.

Chen et al. (1998) untersuchten Ort und Mechanismen der motorischen Reorganisation bei 16 Amputierten der unteren Extremitäten. Dazu wurde das motorische System auf verschiedenen Ebenen des ZNS stimuliert. Die involvierten Mechanismen wurden untersucht durch Schwellenmessungen (TMS) und Messung der ICI und ICF. Die mittels TMS gemessenen Schwellen waren auf der Amputationsseite geringer als auf der intakten Seite. Mittels TES gemessene Schwellen zeigten jedoch nicht dieses Muster. Auf der Amputationsseite war ein höherer Prozentsatz des Motoneuronenpools aktiviert als auf der intakten Seite (gemessen mit TMS). Der Prozentsatz des Motoneuronenpools, der durch spinale Elektrostimulation aktiviert wurde, war auf beiden Seiten ähnlich. TMS-Studien zeigten signifikant weniger intrakortikale Hemmung auf der Amputationsseite. Die Befunde indizieren, daß die motorische Reorganisation nach Amputation der unteren Extremität vorwiegend auf kortikaler Ebene stattfindet.

Adler et al. (1998) untersuchten 5 unilateral Armamputierte mittels fMRI während einer Ruhebedingung, einer Fingertapping-Übung der intakten Hand, wiederholten bilateralen Lidschlußbewegungen, Anteflexion des intakten Arms und des Amputationsstumpfes. Die Autoren fanden keine Reorganisation bei zwei Patienten. Nur einer von ihnen berichtete Phantomschmerz. Es wurde eine Ausweitung der Gesichtsrepräsentation in das deafferenzierte Handareal bei zwei Patienten beobachtet. Ein Patient, der im Alter von 7 Jahren amputiert wurde, zeigte eine extensive kontralaterale Aktivierung im Handareal während der Anteflexion des Stumpfes. Während des Fingertappings und der Schulterbewegung der intakten Seite trat eine erhöhte Aktivierung des primären Motorkortex ipsilateral zur Bewegung auf. Der sulcus centralis hatte eine flachere Konfiguration kontralateral zur Amputation. Der Patient berichtete über keinerlei schmerzhaft oder nichtschmerzhaft Phantomempfindungen. Die Autoren schließen daraus, daß eine Amputation in der Kindheit zu extensiven Verschiebungen der

Gliedmaßenrepräsentation im primären sensorimotorischen Kortex. Die Entwicklung einer spezifischen Form des Handareals im sulcus centralis ist (ein inverses Omega) ist auf Training und Erwerb motorischer Fähigkeiten in der Jugend zurückführbar. Es gab keine strenge Assoziation zwischen dem Ausmaß der sensorimotorischen Reorganisation und Phantomempfindungen.

2.4.2.2 Verletzungsbedingte Plastizität motorischer Repräsentationen nach zerebralen Läsionen

Aus Platzgründen soll im Rahmen dieser Arbeit auf die Problematik zerebraler Läsionen nur kurz eingegangen werden. Bildgebende Verfahren indizieren, daß eine motorische Funktionswiederherstellung nach zerebrovaskulären Insulten mit der Rekrutierung zusätzlicher sensomotorischer Areale innerhalb der geschädigten Hemisphäre und der bilateralen Aktivierung motorischer Bahnen einhergeht (Chollet, DiPiero, Wise, Brooks, Dolan & Frackowiak, 1991; Weiller, Chollet, Friston, Wise & Frackowiak, 1992). Von Nudo & Milliken (1996) wurde tierexperimentell nachgewiesen, daß fokale Läsionen eines Teils des motorischen Kortex zu funktionalen Verlusten in nicht-geschädigten, benachbarten Kortexbereichen bei post-läsional untrainierten Tieren führt, d.h. es wurde ein Art "Diaschisis" als sekundärer Läsionseffekt beobachtet. Nudo, Wise, SiFuentes & Milliken (1996) zeigten darüber hinaus, daß der funktionale Verlust in dem nekrotischen Zone benachbarten Kortexareal ("Diaschisis") durch die Verabreichung intensiver ("rehabilitativer") Verhaltensübungen, die einige Tage nach der Läsion einsetzten, verhindert werden konnte.

Seitz, Huang, Knorr, Tellmann, Herzog und Freund (1995) nutzten PET, um Veränderungen in der topographischen Repräsentation bei 6 Patienten mit einem Tumor, der das Handareal okkupierte, nach willkürlichen Fingerbewegungen zu untersuchen. Alle Patienten zeigten nur Aktivierungen außerhalb des Tumors. Im Vergleich mit der gesunden Seite waren die Aktivierungen 9-43 mm verschoben – entweder entlang der mediolateralen Körperrepräsentation des Motorkortex oder in den prämotorischen oder parietalen somatosensorischen Kortex. Die Befunde indizieren, daß sich langsam entwickelnde Läsionen ein hohes Ausmaß an Reorgansiation bewirken können, die nicht begrenzt ist auf die somatotopen Repräsentationen des Motorkortex.

2.4.3 Lern- und nutzungsbedingte Plastizität im motorischen Kortex

Aus Befunden zur funktionellen Reorganisation im somatosensorischen Kortex nach verhaltensrelevanter sensorischer Stimulation (z.B. Recanzone, Merzenich & Dinse, 1992) ist bekannt, daß die lern- und nutzungsabhängige Plastizität auf Prozessen des Hebb'schen Lernens oder Veränderungen der synaptischen Aktivität durch sekundäre Botenstoffe (Hebb-ähnlichen Prozessen) beruht. Zelluläre Mechanismen dieser aktivitätsabhängigen Strukturplastizität sind Prozesse der LTP und LTD, die in Kapitel 2.2.1. ausführlich beschrieben wurden. Glutamaterge und GABAerge Mechanismen scheinen hierbei eine wichtige Rolle zu spielen. Es handelt es sich in der Regel um assoziative Lernprozesse. Es ist bekannt, daß eine stärkere Nutzung eine Ausbreitung der kortikalen Repräsentation des entsprechenden Körperteil bewirkt.

2.4.3.1 Tierexperimentelle Befunde zur lern- und nutzungsbedingten Plastizität im motorischen Kortex

Nudo, Milliken, Jenkins und Merzenich (1996) trainierten adulte, gesunde Primaten (Squirrel monkeys) zwei verschiedene Aufgaben auszuführen, die spezifische Sets von Vorderpfotenbewegungen (Fingerbenutzung/ Objektergreifung bzw. Unterarmbenutzung/ Drehung des Handgelenks) erforderten. Nach dem Training der Greifbewegung war die evozierte Fingerbewegungsrepräsentation expandiert, während die evozierte Handgelenk-Unterarmbewegungsrepräsentation kontrahiert war. Diese Veränderungen waren progressiv und reversibel. Nach dem Training der Drehbewegung war die evozierte Handgelenk-Unterarmbewegungsrepräsentation expandiert, während die evozierte Fingerbewegungsrepräsentation kontrahiert war. Die Topographie der Bewegungsrepräsentationen wurden durch intrakortikale Mikrostimulationstechniken vor und nach dem Training ermittelt. Die Resultate zeigten, daß M1 auch im erwachsenen Kortex durch Benutzung veränderbar ist. Die enge Beziehung zwischen den Veränderungen in der Verhaltensleistung (Bewegungskombinationen, die häufiger genutzt wurden, waren nach dem Training kortikal größer repräsentiert) indiziert, daß ein neurophysiologisches Korrelat einer motorischen Fähigkeit (motor skill) in M1 zurückbleibt für wenigstens einige Tage nach dem Erwerb. Der Befund, daß im Verhalten

kokontrahierende Muskeln zusammen im Kortex repräsentiert werden, spricht dafür, daß, ähnlich wie im somatosensorischen Kortex, temporale Korrelationen zu emergenten (neuen) Veränderungen in weitverteilten Motorkortexrepräsentationen führen.

Nudo, Jenkins, Merzenich, Prejean und Grenda (1992) untersuchten die funktionelle Topographie von Area 4 bei adulten Squirrel Monkeys. Dazu nutzten sie intrakortikale Mikrostimulationstechniken, um eine detaillierte Kartierung der Muskelrepräsentationen zu erhalten (250 µm Interpenetrationsabstand) von unteren Vordergliedmaßen-Bewegungsrepräsentationen in beiden Hemisphären bei 6 Affen. Räumliche Eigenschaften dieser Bewegungskarten wurden verglichen mit der Hand, die jeweils von den Affen bei der Ausführung einer motorischen Aufgabe, die eine geübte Fingerbenutzung erforderte, präferiert wurde. In der dominanten Hemisphäre (entspricht der Hemisphäre kontralateral zur dominanten Hand) waren die Repräsentationen der distalen Vordergliedmaßen größer in der Anzahl, größer in der Gesamtfläche, zeigten eine längere Gesamtgrenze und einen größeren Index räumlicher Komplexität. Wegen der direkten Beziehung zwischen der interhemisphärischen Asymmetrie und der Verhaltensasymmetrie sprechen die Ergebnisse dafür, daß eine entscheidende Quelle der Variabilität der Topographie, die in diesen und in anderen Studien nachgewiesen werden konnte, die Unterschiede in der Art und Weise, in der spezielle Bewegungen und Bewegungskombinationen durch einzelne Tiere ausgeführt werden, sind.

Aizawa et al. (1991) berichten über Reorganisation der Aktivität im SMA in Verbindung mit motorischem Lernen und Funktionswiederherstellung. Ein Affe (*macaca fuscata*) wurde trainiert, eine einfache Tastendruckaufgabe als Reaktion auf ein visuelles Triggersignal auszuführen. Dies erforderte eine Flexion entweder der rechten oder linken Finger. Der Handballen, das Handgelenk sowie Ellbogen und Schultergelenk waren dabei fixiert. Das Training wurde täglich 12 Monate lang durchgeführt, obwohl das Tier die Motoraufgabe bereits innerhalb von 2 Monaten gelernt hatte. Auffällig demzufolge war bei diesem trainierten Tier die Abwesenheit von SMA-Aktivität vor dem Bewegungsbeginn. Subsequente Läsionierung des primär-motorischen Kortex ermöglichte das Auftreten von prämotorischen Aktivierungsveränderungen nach 22 Tagen intensivem Training und vollständiger Funktionswiederherstellung, was eine nutzungsabhängige Reorganisation der neuronalen Aktivierung des SMA indiziert.

2.4.3.2 Humanexperimentelle Befunde zur lern- und nutzungsbedingten Plastizität im motorischen Kortex

Pascual-Leone, Cammarota, Wassermann, Brasil-Neto, Cohen und Hallett (1993) nutzten fokale TMS, um die motorkortikalen Repräsentationen des ersten m.dorsalis interosseus und des m.abductor digiti minimi bilateral zu ermitteln. Als Versuchspersonen dienten 10 geübte Braille-Leser und 10 blinde Kontrollen. Die Braille-Leser hatten das Lesen der Braille-Schrift vom fünften bis vierzehnten Lebensjahr an erlernt und nutzten es täglich 5 bis 10 Stunden. Die Kontrollen hatten bis zum Alter von 17 bis 21 Jahren nicht gelernt, die Braille-Schrift zu lesen und nutzten es täglich weniger als eine Stunde. Bei diesen Personen waren die Repräsentationen des rechten und linken ersten m.dorsalen interosseus und des m.abductor digiti minimi nicht signifikant voneinander verschieden. Bei den geübten Braille-Lesern war die Muskelrepräsentation des ersten m.dorsalis interosseus Muskels der Lesehand signifikant größer als die der nichtlesenden Hand sowie als beider Hände der Kontrollen. Umgekehrt war die Repräsentation des m.abductor digiti minimi der Lesehand signifikant kleiner als die der nichtlesenden Hand sowie beider Hände der Kontrollen. Diese Unterschiede waren nicht bedingt durch Unterschiede in den Motorschwellen. Die Resultate erlauben die Schlußfolgerung, daß die kortikale Reorganisation des Leseingers bei geübten Braille-Lesern vergrößert ist auf Kosten der Repräsentation anderer Finger.

Schlaug, Knorr und Seitz (1994) untersuchten 9 gesunde Probanden vor und nach dem Erlernen (einstündiges Training) einer sequentiellen Fingerbewegung mit der rechten Hand mit PET. Das Training der Sequenz führte zu einer Erhöhung des mittleren regionalen kortikalen Blutflusses im linken sensorimotorischen Kortex im räumlich standardisierten und gemittelten PET. Zusätzliche aufgabenspezifische Aktivierungsorte, die individuell analysiert wurden, fand man in lateralen und medialen prämotorischen, parietalen und cingulären Kortexarealen sowie subkortikalen Strukturen wie z.B. den Basalganglien beider cerebraler Hemisphären. Die beobachteten Aktivierungsmuster standen in enger Beziehung zur Häufigkeit der Bewegung und der korrekten Bewegungsausführung bei den einzelnen Probanden. Es wurde geschlußfolgert, daß die Veränderungen im regionalen kortikalen Blutfluß während des Erwerbs motorischer Fertigkeiten beim Menschen mit einer Plastizität sensorimotorischer Repräsentationen, wie sie im Tierexperiment beobachtet wurde, korrespondiert.

Jenkins, Brooks, Nixon, Frackowiak und Passingham (1994) untersuchten 12 männliche

gesunde Probanden mittels PET, um die funktionelle Anatomie des Erlernens einer Motorsequenz zu ermitteln. Die Probanden erlernten eine Sequenz von Tastendruckern durch das Versuch-Irrtum-Prinzip mit auditorischem Feedback. Sie wurden während dreier Bedingungen untersucht: in Ruhe, während der Ausführung einer Sequenz, die vorher solange trainiert wurde, daß sie vollständig beherrscht wurde und während des Erlernens einer neuen Sequenz mit derselben Schwierigkeit. Im Vergleich zur Ruhebedingung aktivierten beide Sequenzen den kontralateralen sensorimotorischen Kortex im gleichen Ausmaß. Im Vergleich zwischen Neuerwerb und Ausführung der erlernten Sequenz wurden Unterschiede in der Aktivierung in anderen Arealen gefunden. 1.) Der präfrontale Kortex war nur aktiviert, während des Erlernens der neuen Motorsequenz, 2.) der laterale prämotorische Kortex war signifikant stärker aktiviert während des Neuerlernens, während das SMA eine stärkere Aktivierung aufwies während der Ausführung der zuvor gelernten Sequenz, 3.) Die Aktivierung des parietalen Assoziationskortex war während der Ausführung beider Sequenzen nachweisbar, aber signifikant größer während des Neuerwerbs, 4.) Das Putamen war gleichermaßen aktiviert während beider Bedingungen, 5.) Das Cerebellum war in beiden Bedingungen aktiv, jedoch zu einem größeren Ausmaß während des Neuerlernens. Es gab eine extensive Reduzierung der Aktivität des prästriatalen Kortex, des inferotemporalen Kortex und des Hippocampus in beiden Bedingungen im Vergleich mit der Ruhebedingung. Diese Reduzierung war beim Neuerlernen signifikant größer. Daraus schlußfolgern die Autoren, daß das Cerebellum in den Prozeß, in dem motorische Aufgaben automatisiert werden, einbezogen ist, während das Putamen gleichermaßen aktiviert wird durch Lernen und Wiederabruf. Bei Erlernen neuer Sequenzen ist der präfrontale Kortex aktiviert, was die Notwendigkeit der Generierung neuer Reaktionen reflektieren könnte.

Liepert, Tegenthoff und Malin (1995) nutzten die Restraining willkürlicher Bewegungen bei 22 Patienten mit unilateraler Immobilisierung des Fußgelenks ohne periphere Nervenläsion, um das motorkortikale Repräsentationsgebiet des inaktivierten und des unbeeinträchtigten m. tibialis anterior mittels TMS zu ermitteln. Zusätzlich wurden 10 gesunde Kontrollprobanden untersucht. Sie fanden, daß das Repräsentationsgebiet des inaktiven m. tibialis anterior gegenüber dem intakten signifikant reduziert war. Diese Reduzierung war korreliert mit der Dauer der Immobilisierung und war in kürzester Zeit durch willkürliche Muskelkontraktionen reversibel zu machen, was eher eine funktionelle als eine morphologische Ursache des Phänomens indiziert (rapide Veränderungen in der synaptischen Schwellenfunktion).

Karni, Meyer, Jezzard, Adams, Turner, und Ungerleider (1995) trainierten gesunde Probanden 4 Wochen lang, Sequenzen von schnellen Fingerbewegungen auszuführen. Vor und nach dem Training wurden die Probanden gebeten, zwei unterschiedliche Sequenzen (von denen eine die trainierte war) durchzuführen. Vor dem Training wurde ein vergleichbar großes Ausmaß von M1 während der Ausführung beider Sequenzen aktiviert. Innerhalb der ersten Sitzung wurde folgender Effekt gefunden: die Wiederholung einer Sequenz in einem kleinen Zeitfenster resultierte zunächst in einer Verkleinerung des Aktivierungsgrades (Habituation), führte aber später zu einer Vergrößerung des aktivierten Areals (Enhancement), was eine Veränderung im Verarbeitungsmodus in M1 in der ersten Sitzung indiziert (fast learning). Nach 4 Wochen Training war das aktivierte Kortexgebiet vergrößert im Vergleich zu dem bei der ungelernten Sequenz aktivierten Gebiet ungeachtet der Anordnung. Dies trat bei gleichzeitiger asymptotischer Leistungsentwicklung auf (slow learning). Diese Veränderungen blieben für Monate aufrechterhalten. Die Ergebnisse sprechen für eine langsam entstehende, langzeit-erfahrungsabhängige Reorganisation des adulten M1, die dem Erwerb und der Aufrechterhaltung von motorischen Fertigkeiten zugrundeliegen könnte.

Pascual-Leone, Dang, Cohen, Brasil-Neto, Cammarota & Hallett (1995) nutzten TMS, um die Rolle plastischer Veränderungen des menschlichen Motorsystems beim Erwerb neuer feinmotorischer Fertigkeiten zu untersuchen. Dazu untersuchten sie die topographischen Muskelrepräsentationen der kontralateralen langen Fingerflexoren und -extensoren bei Probanden, die eine unilaterale Fünf-Finger-Übung am Klavier erlernen sollten. In einem zweiten Experiment untersuchten sie unterschiedliche Effekte mentaler oder physischer Wiederholung derselben Fünf-Finger-Übung auf die Modulation motorkortikaler Areale, die die Muskeln innervieren, die in die Aufgabe einbezogen sind. Über einen Zeitraum von 5 Tagen hinweg, in denen die Probanden die Fingerübung täglich zwei Stunden wiederholten, vergrößerten sich die motorkortikalen Areale der langen Fingerflexoren und -extensoren und verringerte sich ihre Aktivierungsschwelle. Diese Veränderungen waren begrenzt auf die kortikale Repräsentation der Hand, die zur Übung benutzt wurde. In einer Kontrollgruppe, die einer täglichen TMS-Untersuchung unterzogen wurde aber keine Übungen durchzuführen hatte, konnten keine Veränderungen im motorkortikalen Output festgestellt werden. Bei Probanden, die täglich zwei Stunden nur mit der rechten Hand Klavier spielten, aber nicht in der Fünf-Finger-Übung unterwiesen wurden und keine spezifische Aufgabe übten, wurden ähnliche aber nicht so stark ausgeprägte Veränderungen im Motorkortex nachgewiesen, wie bei den speziell Trainierten. In einem

zweiten Experiment wurden die Probanden zufällig einer physischen Übungsgruppe, einer mentalen Übungsgruppe oder einer Kontrollgruppe zugewiesen. Die Probanden in jeder Übungsgruppe übten die Fünf-Finger-Übung entweder mental oder physisch jeweils zwei Stunden täglich über 5 Tage hinweg. Die Kontrollgruppe übte nicht. Alle Probanden wurden zur Kartierung der Muskelrepräsentation der langen Fingerflexoren und -extensoren täglich mittels TMS untersucht. Während der 5 Tage führte schon die mentale Übung allein zu einer signifikanten Verbesserung der Leistung in der Fünf-Finger-Übung, aber diese Verbesserung war signifikant geringer als die durch physische Praxis erworbene Verbesserung. Die mentale Übung führte außerdem zu denselben plastischen Veränderungen im motorischen System, wie jene, die während des Erwerbs der Fähigkeit durch wiederholte physische Praxis auftraten. Daraus läßt sich schlußfolgern, daß der Erwerb motorischer Fertigkeiten, die nötig sind für die korrekte Leistung bei einer Fünf-Finger-Übung zusammenhängt mit der Modulation motorkortikalen Outputs der Muskeln, die in die Aufgabenausführung einbezogen sind. Diese rapide Modulation könnte durch eine Erhöhung der synaptischen Effektivität in existierenden neuronalen Kreisläufen (LTP) oder unmasking von existierenden Verbindungen aufgrund von Disinhibition (Wegfall von Hemmungen) verursacht werden. Mentales Üben allein scheint ausreichend zu sein, um eine Modulation von neuronalen Kreisläufen, die involviert sind in frühe Stadien des Erlernens motorischer Fertigkeiten, zu fördern. Diese Modulation resultiert nicht nur in markanten Leistungsverbesserungen, sondern scheint für die Probanden beim weiteren Erwerb der Fertigkeit mit minimaler physischer Praxis von Vorteil zu sein.

Zanette, Tinazzi, Bonato, diSumma, Manganotti, Polo und Fiaschi (1997) untersuchten die kortikalen Repräsentationen des abductor pollicis brevis, des flexor carpi radialis, des Bizeps und des Deltoideus bei 6 Personen mit unilateralen Handgelenksfrakturen sofort nach der Entfernung des Gipsverbands mittels fokaler TMS. Bei 3 der Patienten wurde eine follow-up Messung einen Monat nach der ersten Messung durchgeführt. Die Dauer der Immobilisierung betrug einen Monat. Es wurde eine Erhöhung der MEP-Amplituden für distale und proximale Muskeln des immobilisierten Armes gefunden. Die MEP-Amplitudendifferenz, die vom Handmuskel abgeleitet wurde, konnte umgekehrt werden durch eine kleine tonische willkürliche Kontraktion. Die Immobilisierung hatte keinen Effekt auf die Motorschwellen und auf die Größe der motorischen Muskelrepräsentation. Die Erhöhung der MEP-Amplituden war nachweisbar ohne Veränderungen der spinalen Erregbarkeit. Die Autoren interpretierten ihre Daten dahingehend, daß eine Immobilisierung zu einer reversiblen Erhöhung der kortikalen Erregbarkeit von Strukturen

entlang der kortikomotoneuronalen Bahn führt.

2.5 Zusammenhang zwischen somatosensorischer und motorischer Plastizität

Funktionell-anatomischer Zusammenhang zwischen motorischem und somatosensorischem System: Der somatosensorische Kortex übermittelt eintreffende Signale aus der Körperoberfläche und dem Bewegungsapparat an MI. Zusätzlich erreichen somatosensorische Signale MI auch über den thalamokortikalen Eingang. MI-Neurone reagieren auf kutane und propriozeptive Reize mit einer kurzen Latenzzeit - deshalb spricht man häufig auch vom sensorimotorischen Kortex (Schmidt & Thews, 1995).

Die Durchführung zielgerichteter Bewegung wird durch die über assoziative Bahn gekoppelten, unmittelbar benachbarten somatosensorischen Areale unterstützt. Säulen des kaudalen Motorkortex enthalten Neurone, die bei Hautberührung aktiviert werden (Dudel et al., 1996). Der präzentrale Kortex ist eng mit dem postzentralen somatosensorischen Kortex SI verbunden. Eine direkte Projektion zur Area 4 geht jedoch nur von den Areae 1 und 2 des somatosensorischen Kortex aus. Damit wirkt sich nur die Information der RA-Afferenzen, der Druckrezeptoren und der Gelenkkapselrezeptoren hier direkt aus. Die Areae 3a und 3b sind mit den Areae 1 und 2 reziprok verbunden und so indirekt an Area 4 angekoppelt. Aus den Areae 3b,1 und 2 schließlich ziehen Efferenzen zum supplementärmotorischen Kortex, von dem aus dann ebenfalls eine Verbindung zu Area 4 besteht (Zilles & Rehkämper, 1996). Der somatosensorische Kortex hat Projektionen zu den Schichten II/III des motorischen Kortex, die eng verbunden sind mit Motoroutputneuronen in Schicht V (Kaneko, Caria & Asanuma, 1994).

Diese Verbindungen zwischen MI und SI sind homotop, d.h. dieselben Bereiche der Körperrepräsentation sind miteinander verbunden. Es erhalten also Areale des Motorkortex, die einen speziellen Teil des Körpers repräsentieren, sensorische Informationen von dem Bereich des somatosensorischen Kortex, der dasselbe Körperteil repräsentiert. Außerdem gelangt intrakortikaler Einstrom zum primären motorischen Kortex vom lateralen, prämotorischen Kortex und SMA, die wiederum beeinflusst werden von posterior-parietalen und präfrontalen Assoziationskortexen (Kandel et al., 1991).

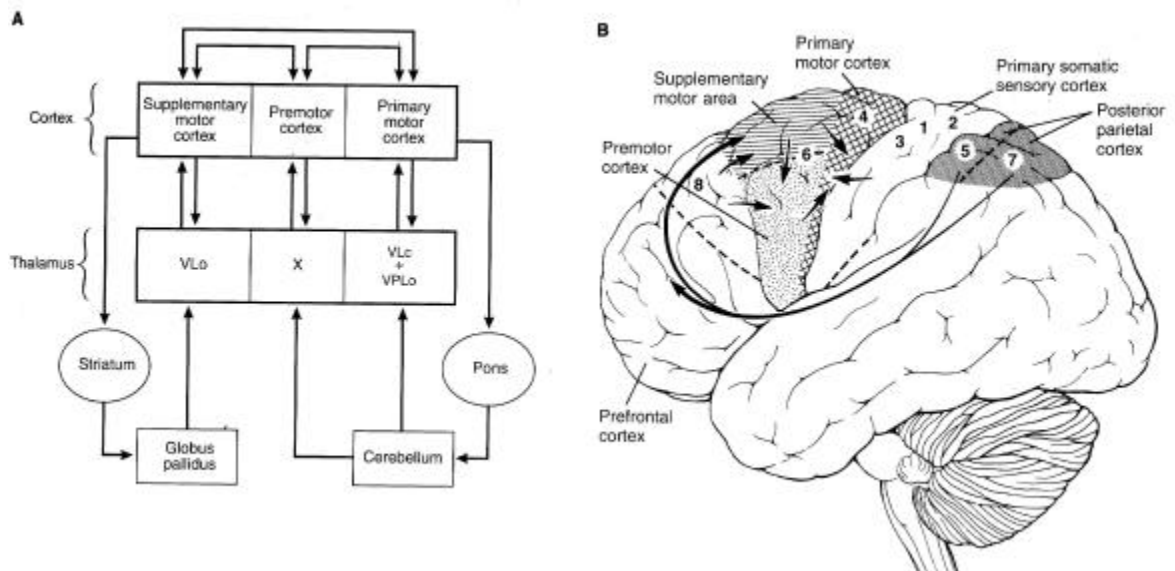


Abbildung 3 Projektionen der motorischen Kortexareale untereinander und ihre Verbindung zu subkortikalen Strukturen (A) und intrakortikale Projektionen zwischen motorischen und somatosensorischen kortikalen Arealen (B); (Kandel et al., 1991)

Der postparietale Kortex (PPK, Area 5) erhält Eingänge vom sensomotorischen Kortex, dem vestibulären System (Orientierung im Raum), dem prämotorischen Areal (motorische Pläne) und dem Gyrus cinguli (Teil des limbischen Assoziationskortex). Er projiziert sowohl in prämotorische Gebiete und nach posterior in die Area 7, welche ihrerseits visuelle, auditorische und sensorische (aus Area 5 kommende) Eingänge integriert. Außerdem steuert Area 7 Bewegungsvorgänge über Projektionen in prämotorische Gebiete und zum Cerebellum. PPK ist stark lateralisiert, links wird sprachliche und rechts räumliche Information verarbeitet (Dudel et al., 1996).

Gemeinsame Reorganisation im somatosensorischen und motorischen Kortex: Es ist bekannt, daß das neurologische Substrat von MI beträchtlicher Plastizität unterworfen ist. Neue Verbindungsmuster können als Ergebnis von Training und Erfahrung in MI geformt werden. Solche Umstrukturierungsprozesse können von synchroner synaptischer Konvergenz durch Eingänge höher in der Motorhierarchie (z.B. vom prämotorischen Kortex) sowie Eingänge somatosensorischen bzw. propriozeptiven Ursprungs resultieren (Iriki, Pavlides, Keller, Asanuma, 1989; Sanes, Wang & Donoghue, 1992; Pavlides, Miyashita & Asanuma et al., 1993). Studien mit bildgebenden Verfahren über Motorlernen zeigen, daß MI eine plastische Struktur ist (Seitz, Roland, Bohm, Greitz & Stone-Elander, 1990; Deiber, Passingham, Colebatch, Friston, Nixon, Frackowiak & Phelps, 1991;

Grafton, Maziotta, Presty, Friston & Frackowiak, 1992).

Schon lange ist bekannt, daß afferentes Feedback primäre Motorkortexrepräsentationen modifizieren kann - so wiesen Gellhorn & Hyde (1953) an Affen nach, daß die Areale der Muskelrepräsentationen größer waren, wenn der Muskel gestreckt gehalten wurde gegenüber einer Flexion. Sanes et al. (1990) fanden, daß die Veränderungen der Vorderpfotenpositionen bei Ratten und damit somatosensorischer Eingänge zu einer Reorgansiation der motorischen Repräsentation schon 15 Minuten nach der Positionsveränderung führte

Es wurde gefunden, daß eine Stimulation des somatosensorischen Kortex LTP im Motorkortex induzieren kann (Sakamoto, Porter & Asanuma, 1987). Die Autoren wendeten kurze, tetanische intrakortikale Mikrostimulation (ICMS) des somatosensorischen Kortex an und lösten eine bemerkenswerte Potenzierung von EPSPs in einer kleinen Gruppe motorkortikaler Neurone aus. Dieses Ergebnis spricht dafür, daß Eingänge aus dem somatosensorischen Kortex am motorischen Lernen und der Aufrechterhaltung gelernter motorischer Fähigkeiten beteiligt sein könnten.

Pavlidis et al. (1993) erbrachten in einer Läsionsstudie den Nachweis, daß die Projektionen vom somatosensorischen Kortex zum primären Motorkortex eine bedeutende Rolle beim Erwerb neuer motorischer Fähigkeiten spielen.

Direkte Projektionen vom reorganisierten Thalamus (siehe Davis et al., 1998) könnten ebenfalls die motorische Plastizität modulieren. Thalamus-Läsionsstudien (Asanuma, Kosar, Tsukahara und Robinson, 1985; Bornschlegl & Asanuma, 1987) belegen eine Modifikation der Projektion vom somatosensorischen zum motorischen Kortex nach der Modifikation thalamischer Projektionen zum Motorkortex.

Pascual-Leone und Torres (1993) untersuchten die Plastizität in sensorimotorischen Kortexarealen der Finger von blinden Braille-Lesern mittels somatosensorisch evozierter Potentiale (SEP) und TMS und konnten zeigen, daß lernbedingte Plastizität im soamtosensorischen und motorischen Kortex eng miteinander verknüpft sind.

Elektrische Stimulation der Lesefinger zeigte im Vergleich mit den anderen Fingern und denen der Kontrollgruppe ein signifikant größeres (ca. 2 cm²) kortikales Areal, in dem Komponenten der somatosensorisch evozierten Potentiale (N20, P22) ausgelöst werden konnten. Des weiteren wurden ausgedehntere motorische Areale, von denen motorische Reaktionen mittels TMS in den m.interossi dorsalis des Lesefingers ausgelöst werden

konnten, nachgewiesen. Diese Muskeln hatten sich auf Kosten der verkleinerten Repräsentationsareale des m.abductor digiti minimi ausgedehnt (Pascual-Leone & Torres, 1993).

3 Methoden zur Messung des Zusammenhangs zwischen Phantomschmerz und kortikaler Reorganisation

Im folgenden Abschnitt soll auf Verfahren zur Messung von Phantomschmerz sowie auf nichtinvasive Methoden zur Messung sensorimotorischer und unspezifischer kortikaler Reorganisation eingegangen werden. Dabei soll jedoch auf eine erschöpfende Behandlung möglicher Verfahren verzichtet werden zugunsten einer ausführlichen Darstellung von solchen Methoden, die für die vorliegende Arbeit unmittelbar relevant sind.

3.1 Psychometrische Verfahren zur Messung des Phantomschmerzes

In den vorangegangenen Kapiteln wurde dargestellt, daß Phantomschmerz ein komplexes Phänomen ist, welches außerdem schwer abgrenzbar ist, von den nichtschmerzhaften Phantomempfindungen, da die Phänomene oftmals gemeinsam auftreten. Phantomschmerz ist eine Form chronischer Schmerzen mit einer komplexen spezifischen Pathophysiologie auf möglicherweise allen Ebenen des somatosensorischen Systems.

Für die Messung des Phantomschmerzes gilt, was für die Schmerzmessung im allgemeinen zutrifft – Schmerz ist ein Konstrukt, das weder direkt meßbar noch beobachtbar ist. Es ist indirekt erfaßbar über die manifeste Schmerzreaktion, die auf 3 Ebenen stattfindet: verbal-subjektiv, motorisch-verhaltensbezogen und organisch-physiologisch. Der Schmerz muß nicht, wie in Kapitel 1.2.1. diskutiert, zwangsläufig mit nozizeptivem Einstrom einhergehen, hat aber immer auch physiologische Antezedenzen und Konsequenzen (Birbaumer, 1984; Flor, Birbaumer & Turk, 1990). Die Messung des Schmerzes kann also auf allen 3 Ebenen erfolgen. Für eine psychometrische Erfassung eignen sich sowohl Einzel-Item-Verfahren als auch komplexere, mehrdimensionale Verfahren.

Zu den häufig verwendeten *Einzel-Item-Verfahren* gehören verbale Schätzskalen, visuelle Analogskalen und numerische Schätzskalen. Einzel-Item-Verfahren eignen sich sehr gut für Verlaufsuntersuchungen (z.B. in Schmerztagebüchern), da sie einfach und schnell angewendet und ausgewertet werden können. Jedoch erfassen sie Schmerz nur sehr global.

Auf der Basis mehrdimensionaler Schmerzmodelle wurden *mehrdimensionale Verfahren zur Schmerzmessung* entwickelt. Sie gehen davon aus, daß das Schmerzerleben komplex ist und verschiedene Aspekte enthält. Im deutschen Sprachgebrauch werden die

Schmerzempfindungsskala (SES) von Geissner, Dalbert und Schulte (1991, 1995) sowie die deutsche Version des West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (WHYMPI, Turk & Rudy, 1987; MDI-D, Flor, Rudy, Birbaumer & Streit, 1990) am häufigsten zur mehrdimensionalen Erfassung des Schmerzerlebens eingesetzt. Die SES (1991, 1995) ist ein Verfahren zur Erfassung affektiver und sensorischer Schmerzanteile, die auf der Grundlage des McGill Pain Questionnaires (MPQ, Melzack & Torgerson, 1971) auf der Basis der Gate-Control-Theorie für den deutschen Sprachraum modifiziert und validiert wurde. Die SES enthält 24 Schmerzdeskriptoren. Zu jedem Item gibt der Patient eine Einstufung auf einer vierstufigen Schätzskala (von 1 = „trifft zu“ bis 4 = „trifft nicht zu“). Die Adjektive lassen sich zwei Dimensionen zuordnen – einer affektiven und einer sensorischen Schmerzdimension. Beide Dimensionen weisen eine hohe Interkorrelation auf ($r = .585$). Deswegen nimmt Geissner (1995) ein Modell der Schmerzempfindung an, bei dem sensorischer Schmerz eine wesentliche Grundlage für affektiven Schmerz bildet. Die zweifaktorielle Binnenstruktur der SES konnte von Nilges (1994) mittels Faktorenanalyse bestätigt werden. Die SES ist ein reliables und valides Meßinstrument (Geissner, 1995). Die interne Konsistenz liegt bei .92 für die affektive SES-Skala und bei .81 für die sensorische SES-Skala. Die Retest-Reliabilität liegt bei .96 und .95. Zur Überprüfung der Validität wurde die SES mit anderen Schmerzintensitätsmaßen korreliert und es gab signifikante Korrelationen zwischen globaler Intensitätseinschätzung des Schmerzes auf einer numerischen Skala von 0-100 und der affektiven SES-Skala ($r = .61$) sowie der sensorischen SES-Skala ($r = .40$). Die SES erwies sich auch als geeignet für Veränderungsmessungen.

Speziell für die Problematik des Phantom- und Stumpfschmerzes sowie des präamputativen Schmerzes wurde die SES, wie sie in ein Phantomschmerzinterview (Flor, Larbig & Birbaumer, 1993) eingebettet wurde, von Wiedemuth-Catrinescu (1996) auf Reliabilität und Validität überprüft. Nicht nur die Art der Befragung (vom Selbstbeurteilungsbogen zum Interview) wurde modifiziert, sondern die SES-Items wurden um einige spezifische Phantom- bzw. Stumpfschmerzitems ergänzt. Die Binnenstruktur konnte mittels Faktorenanalyse bestätigt werden. Das Instrument erwies sich auch für die spezielle Schmerzproblematik des Phantom- und Stumpfschmerzes als valide und reliabel. Ebenfalls von Wiedemuth-Catrinescu (1996) validiert wurden mehrdimensionale Skalen zur Messung der nichtschmerzhaften Phantom- und Stumpfeempfindungen, die sich ebenfalls als reliabel und valide erwiesen (siehe Kapitel 5.1.).

Der MPI-D, die deutsche Version des WHYMPI ist ein weiteres mehrdimensionales

Instrument zur Schmerzdiagnostik und wurde von Flor et al. (1990) für den deutschen Sprachraum validiert. Es entspricht in seiner Faktorenstruktur weitgehend der englischen Originalfassung. Der Fragebogen enthält drei Teile mit insgesamt 12 Skalen: 1. Teil (22 Items) – Schmerzstärke, Beeinträchtigung durch den Schmerz, affektive Verstimmung, Lebenskontrolle, soziale Unterstützung, 2. Teil (14 Items) – strafende, zuwendende und ablenkende Reaktionen einer Bezugsperson, 3. Teil (18 Items) – Aktivitäten im Haus, außer Haus, im sozialen und im Freizeitbereich sowie das allgemeine Aktivitätsniveau. Der Test verfügt über eine sehr gute innere Konsistenz (Cronbach Alpha zwischen .71 und .94), eine akzeptable Stabilität (Test-Retest-Reliabilität zwischen .59 und .78) und eine ausreichende Konstruktvalidität (Korrelation mit der Schmerzstärke aus einem Schmerztagebuch von .61; Flor, 1991). Auch dieser Fragebogen wurde speziell für die Erfassung des Phantom-und Stumpfschmerzerleben validiert und erwies sich als valides und reliables Meßinstrument. (siehe Kapitel 5.1.).

Retrospektive Schmerzmessung. Da sich insbesondere die Erfassung des präamputativen Schmerzes auf einen länger zurückliegenden Zeitraum bezieht, soll an dieser Stelle kurz auf methodische Probleme, die sich bei der retrospektiven Schmerzmessung ergeben, eingegangen werden. Voraussetzung für die Erfassung der Intensität und Qualität früherer Schmerzzustände ist das Schmerzgedächtnis der Patienten. Morley (1993) postulierte, daß sich schmerzhaft Erfahrungen, gleich streßhaften Ereignissen, durch wiederkehrende Gedanken und Vorstellungen stark im Gedächtnis einprägen. Einige Tage nach Auftreten der ursprünglichen Schmerzen waren Kopfschmerzpatienten in der Lage, genaue retrospektive Einschätzungen der Schmerzen abzugeben (Hunter, Philips & Rachmann, 1979). Jedoch überwiegen Befunde, wonach retrospektiv die Schmerzintensität systematisch überschätzt wurde, wobei die Intervalle zwischen erster Messung und retrospektiver Einschätzung zwischen einer Woche und 18 Monaten variierten (Jamison, Sbrocco & Parris, 1989; Linton, 1991). Eich, Reeves, Jaeger und Graff-Radford (1985) fanden, daß die Einschätzung der Intensität früherer körperlicher Schmerzen von der Stärke gegenwärtiger Schmerzen abhängt. Ist diese hoch, neigen Patienten zu einer Überschätzung, ist sie niedrig, neigen sie eher zu einer Unterschätzung früherer Schmerzen. Morley (1993) fand, daß die Intensität und die affektive Komponente (z.B. die Qual) gut, dagegen die sensorische Qualität der Schmerzen schlechter erinnert werden konnten. Resümierend kann man von einer „relativ“ guten retrospektiven Schmerzmessung ausgehen, sollte jedoch von Verzerrungen, bedingt durch den aktuellen Zustand, ausgehen und die Ergebnisse mit Vorsicht interpretieren.

3.2 Ableitung somatosensorisch-evozierter Potentiale zur nichtinvasiven Messung der Plastizität im somatosensorischen Kortex beim Menschen

Die Ableitung ereigniskorrelierter Potentiale (EKPs) erlaubt die Messung von Aktivierungsprozessen im Hirn mit einer hohen zeitlichen Auflösung (im Millisekunden-Bereich), was durch bildgebende Verfahren zum Teil noch nicht realisierbar ist.

Ereignisse lösen im EEG einen charakteristischen Potentialverlauf aus und bilden ein ereigniskorreliertes Potential, das wiederholbar ist und mit gleicher Charakteristik nach zeitlich exakt definierbaren Ereignissen auftritt, diese begleitet oder solchen vorausgeht (Rösler, 1982). Bei den hirnelektrischen Potentialverschiebungen handelt es sich um Reizantworten, die einem modalitätsspezifischen Reiz folgen. Es werden bei den EKPs frühe und späte Komponenten in Abhängigkeit von der Latenz der Potentialverschiebungen unterschieden. Die frühen Komponenten (bis etwa 100 ms nach Reizbeginn) sind relativ unabhängig vom Aktivierungsniveau der Person und sind modalitätsspezifisch, wobei die einzelnen Komponenten die Aktivierung peripherer und subkortikaler (z.B. thalamischer) Leitungsbahnen reflektieren. Die frühen Komponenten der *somatosensorisch evozierten Potentiale (SEP)* gehören z.B. dazu. Desmedt, Tran Huy & Gurguet (1983) klassifizierten nach einer elektrischen Fingerstimulation den zeitlichen Verlauf des SEP und identifizierte in einem Zeitfenster von 0-160 ms die Komponenten P14, N20, P27, N30, P40, N60, P100, N140 (wobei die Zahlen die Millisekunden nach der Reizdarbietung angeben). Der zeitliche Verlauf des SEPs setzt sich zusammen aus der Aktivität des primären somatosensorischen Kortex (SI), des sekundären somatosensorischen Kortex (SII) und des posteriorparietalen Kortex (PPK). Aus tierexperimentellen Untersuchungen ist bekannt, daß in SI zunächst die Area 3b und dann die Area 1 aktiv werden. Hari, Reinikainen, Kaukoranta, Hämäläinen, Ilmoniemi, Penttinen, Salminen und Teszner (1984), Hari, Karhu, Hämäläinen, Knuutila, Salonen, Sams und Vilkmann (1993) und Forss, Salmelin und Hari (1994) beschrieben die Generatoren dieser Aktivität bei elektrischer und Stimulation mit Druckluft. Die zeitliche Auflösung der verschiedenen Generatoren wurde von Forss, Hari, Salmelin, Ahonen, Hämäläinen, Kajiola, Knuutila und Simola (1994) durch ein Multidipol-Modell beschrieben. Dazu wurde aus der zeitlichen Abfolge der Aktivität der Dipole das ursprüngliche Zeitsignal rekonstruiert. Es wurde gefunden, daß SI in einem Zeitbereich

kleiner als 100 ms nach Reizbeginn aktiviert wird (Beginn nach ca. 20 ms). Nach 80-100 ms werden SII und PPK aktiviert. Die SI-Aktivierung ist nach ca. 100 ms abgeklungen, die von SII und PPK etwa nach 250-300 ms.

3.3 Nichtinvasive Methoden zur Messung der Plastizität des motorischen Kortex beim Menschen

3.3.1 Die transkranielle Magnetstimulation (TMS)

3.3.1.1 Beschreibung und physiologische Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation

Zeitlich variierende Magnetfelder, wie sie bei der Magnetstimulation angewandt werden, wurden 1831 von Faraday entdeckt. Am Nervensystem wurden sie erstmals Ende des vorigen Jahrhunderts von dem Arzt und Physiker d'Arsonval (1896) angewandt. Um die Jahrhundertwende konnten mehrere Autoren (Beer, 1902; Thompson, 1910; Dunlap, 1911; Magnusson & Stevens, 1914) Phosphene nachweisen, die durch ein am Kopf angewandtes Magnetfeld ausgelöst wurden. Dennoch bezeichnet man erst das Jahr 1965 als den Beginn der modernen Ära der Magnetstimulation. Bichford & Flemming (1965) gelang es mittels magnetischer Impulse, Skelettmuskeln von Tieren und Menschen zum Zucken zu bringen. Barker et al. (1985) gelang es schließlich, die magnetische Erregbarkeit des Motorkortex systematisch zu untersuchen und die Möglichkeit zur Nutzung der Magnetstimulation für klinische Zwecke aufzuzeigen (Eisen, 1992).

Bei der transkraniellen Magnetstimulation bewirkt ein magnetischer Reiz, appliziert auf der Kopfoberfläche, aufgrund der Orientierung der induzierten Ströme primär eine indirekte transsynaptische Aktivierung der Pyramidenbahn, was zu einer Auslösung einfacher Muskelzuckungen nicht jedoch komplexer Bewegungen des entsprechenden Muskels auf der Seite kontralateral zum Auslöseort führt (Schulze-Bonhage & Ferbert, 1996; Meyer, 1992). Bei diesen Muskelzuckungen handelt es sich überwiegend um Beugebewegungen, was auf die stärkere Kraftentwicklung der Flexoren aufgrund günstigerer Hebelarme zurückzuführen ist. Die Bewegungen erfolgen ohne Anstrengungsgefühl, unerwartet und automatisch.

Grundlagen: Ein Magnetstimulator besteht aus einem Kondensator und einer Induktionsspule. Die Energie für die Stimulation wird aus der Aufladung (bis etwa 4kV) des Kondensators gewonnen, der beim Entladen einen Strom von bis zu 5000 A induziert, welcher durch eine kupferumwickelte Spule fließt und dabei ein kurzes, aber intensives Magnetfeld erzeugt. Ein Magnetfeld mit schnell wechselnder Intensität induziert elektrische Ströme in biologischem Gewebe. Die Richtung des Stromflusses ist dabei entgegengesetzt der Richtung des induzierten Stromes. Die induzierten Ströme sind linear orientiert, konzentriert unter dem Spulenzentrum und bewirken (bei Erhalt einer ausreichenden Höhe) eine Depolarisation im darunterliegenden Gewebe. Derzeit gibt es in der klinischen Anwendung zwei mögliche Spulenformen - die Ringspule und die Doppelspule.

Einflüsse von Spulenform und Orientierung: Die Intensität des Magnetfeldes wird repräsentiert durch Flußlinien um das Magnetfeld und wird gemessen in Tesla. Die Feldstärke der meisten handelsüblichen Magnetstimulatoren liegt bei 1.5 - 3 Tesla, die ihr Maximum bei etwa 160µs erreichen. Derzeit gibt es in der klinischen Anwendung zwei mögliche Spulenformen - die Ringspule und die Doppelspule. Ringspulen haben das stärkste Magnetfeld. Magnetische Wellen durchdringen das Gewebe tiefer aber sind verteilt über ein großes Gewebsvolumen. Deshalb sind sie nicht geeignet für fokale Stimulation und Bestimmung der Topographie von Muskelrepräsentationen. Bei der Ringspule entsteht ein induziertes Magnetfeld mit einer maximalen Intensität in Nachbarschaft des Spulenringes. Mit zunehmender Distanz von der Spulenwindung nimmt die Feldstärke in der dritten Potenz ab, was zu einer Stimulation in der Nachbarschaft der Spulenwindung und nicht im Zentrum der Spule führt. Die optimale Platzierung der Spule ist so, daß der induzierte Strom von posterior nach anterior und somit im zu erregenden Kortexareal von anterior nach posterior fließt. Bei der Doppelspule (auch Schmetterlingsspule oder achtförmige Spule) liegt die maximale magnetische Feldstärke in der Mitte, wo die Windungen beider Teilspulen parallel verlaufen. Die dort erheblich höhere Feldstärke entsteht durch die doppelte Windungszahl und führt dazu, daß die Reize tiefer in den Schädel eindringen und dadurch eine gezielte (fokale) Stimulation möglich ist, was insbesondere für die Kartierung von Muskelrepräsentationen wichtig ist. Doppelspulen haben kleinere Magnetfelder und reizen fokaler. Außerdem ist es für die Probanden schonender, da nur die tatsächlich zu untersuchenden Muskeln stimuliert werden. Die

optimale Orientierung der Doppelspule liegt im Winkel von 45-50 Grad zur Sagittalebene entsprechend der Neigung des sulcus centralis und vor allem entsprechend der Orientierung der in den oberen Kortexschichten verlaufenden afferenten Fasern. In 45%-Orientierung sollte nach lateral das Zentrum der Spule über dem Kortexareal liegen, um so mit minimalen Intensitäten die gewünschte Muskelantwort zu evozieren. Als besonders günstig erweist sich hier eine der Oberflächenwölbung des Kortex angepaßte Doppelspule.

Physikalische und physiologische Mechanismen: Durch Bewegung elektrischer Ladungsträger werden Magnetfelder erzeugt, deren Stärke proportional zur Stromstärke ist. Durch das Magnetfeld wird auf die Ladungsträger eine Kraft ausgeübt (Lorentzkraft), die die Induktion eines Stromes bewirkt, der entgegengesetzt zur Richtung des Primärstromes fließt. Das zugrundeliegende Funktionsprinzip ist, daß magnetische Felder praktisch unabgeschwächt die Schädelkalotte durchdringen und in neuronalen Fortsätzen im Kortex Ionenströme auslösen (entgegengesetzt parallel zu den Strömen in der Spule). Wenn die Spule tangential an den Schädel aufgelegt wird, sind diese Ionenströme in den oberen Kortexschichten horizontal ausgerichtet. Parallel zur Kortexoberfläche entlang von Axonen verlaufende Ströme verursachen inhomogene Magnetfelder, welche wiederum verantwortlich sind für Membranpotentialgradienten, die bei ausreichender Stärke Aktionspotentiale auslösen können (hier unterscheidet sich TMS von elektrischer Stimulation). Die Aktionspotentiale, die durch den magnetischen Puls erzeugt werden, sind eher in zur Kortexoberfläche parallelen Strukturen (wie z.B. afferente Axone der Schicht I oder horizontale Interneurone) als in senkrecht zur Kortexoberfläche angeordneten (wie z.B. Pyramidenbahnzellkörpern und Dendriten) lokalisiert. Auf diese Weise entsteht ein direkt induzierter Strom nur bei im Sulcus centralis liegenden Pyramidenbahnzellen. Diese liegen jedoch tiefer unter der Oberfläche und werden somit erst bei höheren Reizintensitäten stimuliert (nach Schulze-Bonhage & Ferbert, 1996).

Die Latenz bis zur Aktivierung motorischer Einheiten bei magnetischer Stimulation ist 2 ms länger als bei elektrischer Stimulation. Danach treten mehrere Häufigkeitsmaxima von Entladungen auf. Bei der Magnetstimulation kommt es eher zu einer I-Welleninduktion. Analog zur elektrischen Stimulation bewirkt die TMS eine Zunahme von Muskelsummenpotentialfläche und Kontraktionskraft noch nach dem Erreichen der maximalen Amplitude. Ursache dafür sind multiple deszendierende Erregungswellen, die zu repetitiven Entladungen der Alpha-Motoneurone führen.

Bei der TMS nimmt man eine vorwiegend transsynaptische Erregung der Kortexzellen an. Bei gesunden Probanden kommt es zu streng kontralateral auftretenden Antwortpotentialen aufgrund lediglich einer Aktivierung schnelleitender pyramidalen Fasern. Ein transkraniell applizierter Magnetreiz löst nicht nur eine einzelne Erregung, sondern eine Salve von in kurzen Abständen einander folgenden Erregungen aus (multiple deszendierende Erregungen).

Im Vergleich zu willkürlich durchgeführten kurzen Muskelkontraktionen tritt bei Muskelzuckungen, die durch Kortexreizung ausgelöst werden, keine Wahrnehmung einer Bewegungsinitiation auf (Meyer, 1992). Obwohl die Bewegungen automatisch erfolgen, werden sie als Bewegung wahrgenommen. Diese Wahrnehmung erfolgt durch Rückmeldung peripherer bewegungskorrelierter Afferenzen und aufgrund von Mechanismen im ZNS. Der Nachweis solcher ZNS-Mechanismen konnte mittels künstlicher Ischämie der Arme erbracht werden. Die dadurch bewirkte Blockierung in der Erregungsleitung in den sensorischen und motorischen Nervenfasern hatte zwar eine Unterbindung der Muskelzuckungen aber eine Auslösung von Bewegungssperzepten zur Folge, deren physiologisches Korrelat allerdings ungeklärt blieb (Meyer, 1992).

Faktoren mit Einfluß auf die exzitatorische Wirkung der Kortexstimulation:

Reizstärke: Eine Erhöhung der Reizstärke führt zu einer Erhöhung der Amplituden bzw. Flächen und einer Verringerung der Latenz der Muskelsummenaktionspotentiale, weil die damit einhergehende Ausdehnung des Magnetfeldes zu einer Erhöhung der Anzahl der erregten Neurone im motorischen Kortex führt, da die Reize tief in das Gehirn eindringen und durch die Magnetstimulation auch tief im sulkalen Abschnitt gelegene horizontal ausgerichtete Kortexzellen direkt erregt werden.

Somit erhöht sich die Summe der deszendierenden Erregungen und führt dazu, daß mehr Erregungen auf die einzelnen Motoneurone konvergieren und eine größere Zahl von Motoneuronen überschwellig erregt werden. Außerdem verändert sich die Struktur der deszendierenden Erregungssalve. Mehr Erregungswellen führen am einzelnen spinalen Motoneuron zu einer besseren zeitlichen Erregungssummation und Mehrfachentladungen des Motoneurons.

Insgesamt kommt es also zu einer reizstärkenabhängigen Erhöhung der Amplituden und Flächen der Muskelsummenaktionspotentiale aus einer verbesserten zeitlich-räumlichen

Erregungssummutation mit Zunahme der Zahl aktivierter spinaler Motoneurone und zusätzlich aus dem Auftreten von Mehrfachentladungen einiger Motoneurone. Die Abnahme der Latenzzeit mit steigender Reizstärke resultiert aus 2 Faktoren: zum einen kommt es zu einer zusätzlichen Rekrutierung von größeren schnellleitenden Motoneuronen mit hohen Reizschwellen (Hennemann-Größenprinzip der Motoneuronenrekrutierung), zum anderen gibt es eine zunehmende Tiefenwirkung des Magnetfeldes mit Verlagerung des Reizortes vom Kortex in die weiße Substanz.

Willkürliche Muskelkontraktion (Fazilitierung): Sie führt zu einer Erhöhung der Amplitude der ausgelösten Muskelsummenaktionspotentiale und einer Verringerung der Latenzzeit der motorischen Reizantwort um ca 4 ms. Der zugrundeliegende Mechanismus ist der folgende: Vorinnervation bewirkt eine Zunahme der Erregbarkeit des kortikospinalen Systems, was zu einer Abnahme der Reizschwelle führt. Die Latenzzeit erreicht bei ca. 10-20 % der maximalen tonischen Kraft ihr Maximum, während die Amplituden auch noch bei höheren Graden der Vorinnervation steigen (Meyer & Meister an Handmuskeln, 1992). Dies spricht dafür, daß bei bestimmter Reizstärke die kleine Fraktion der schnellleitenden bzw. früh aktivierten Motoneurone (die zu Beginn das Aktionspotential entladen werden und die Gesamtlatenzzeit der Antwort ausmachen) schon bei geringer Muskelanspannung rekrutiert wird, während die Zahl später aktivierter langsam leitender Motoneurone (deren Erregung zur Aktionspotentialamplitude beiträgt) noch mit weiter steigender Muskelanspannung zunimmt. Der zugrundeliegende Mechanismus der Erhöhung der Erregbarkeit durch tonische Muskelkontraktionen ist die Erhöhung der kortikalen Erregbarkeit unter Vorinnervation. Ein Übersprechen der Fazilitierung auf benachbarte und weiter entfernt liegende und nicht wirklich angespannte Muskeln ist umstritten. Meyer (1992) erklärt die Fazilitierung durch eine Kontraktion ferner gelegener Muskeln durch eine Aktivierung des kortikospinalen Systems durch Vorstellung einer Muskelkontraktion.

Insgesamt erhöht die tonische Kontraktion umschriebener Muskelgruppen die Erregbarkeit des kortikospinalen Systems für die aktiven Muskeln, während die Motoneurone anderer, nicht aktiver Muskeln dadurch deutlich geringer und nur unspezifisch gebahnt werden. Der von Hess et al. (1986) festgestellte Bahnungseffekt einer imaginären Kontraktion von Handmuskeln einer Phantomextremität nach Armamputationen ist möglicherweise im Rahmen dieser unspezifischen Erregbarkeitssteigerung zu sehen.

3.3.1.2 Die Kartierung motorischer Muskelrepräsentationen

Mittels der TMS ist eine Grobreproduktion der somatotopon Gliederung der motorischen Repräsentation (Penfield, 1967) möglich (Cohen, Bandinelli, Topka, Fuhr, Roth & Hallett, 1991; Meyer et al., 1991). Aufgrund von Kartierungen der motorischen Reizeffekte mit fokalen Stimulationsspulen wird eine Erregung des primären motorischen Kortex im Bereich des Gyrus praecentralis gemessen. Die größten Amplituden der ausgelösten elektromyographischen Antworten in kontralateralen Muskeln (Handmuskeln) traten auf, wenn das Zentrum der fokalen Magnetreizspulen rostral des Punktes plazierte war, an dem die größten Amplituden der N20 Komponente des Medianus-SEPs auftraten (Cohen & Hallett, 1988; Rothwell, Day, Thompson, Dick & Marsden, 1987).

Der Gyrus praecentralis konnte als Reizort auch mit bildgebenden Verfahren nachgewiesen werden (Meyer et al., 1991).

Wassermann, McShane, Hallett & Cohen (1992) berichten über die Kartierung der kortikalen Repräsentationen von 4 Muskeln der oberen Extremität (m.abductor pollicis brevis, m.flexor carpi radialis, m.biceps und m.deltoid) mittels TMS. Dazu verabreichten sie jeweils 3 Stimuli auf jede Skalposition, die 1 cm voneinander entfernt waren. Amplitude und Latenz des motorevozierten Potentials wurden für jede Position gemittelt. Die Topographie wurde bestimmt durch die Anzahl der erregbaren Skalpositionen, die MEP-Amplituden, die Skalposition, an der das größte MEP evoziert werden konnte, und die Schwelle zur Auslösung des MEPs. Es wurden verschiedene Muskeln über die Versuchspersonen hinweg und die gleichen Muskeln auf der rechten und linken Seite innerhalb der Probanden verglichen. Dabei ergab sich, daß distale Muskeln größere Repräsentationen mit höheren MEP-Amplituden und niedrigeren Schwellen haben. M.biceps und m.deltoideus auf der linken Seite hatten größere Repräsentationen als auf der rechten Seite. Die Repräsentationen zeigten eine somatotope Progression auf dem Skalp proximal zu distalen Muskeln entlang der posteromedialen zur anterolateralen Achse.

Meyer, Werhahn, Rothwell, Roericht und Fauth (1994) leiteten EMG-Reaktionen von unteren Gesichtsmuskeln (m.depressor labii inferioris oder m.depressor anguli oris) bei 12

Gesunden nach TMS ab. Sie nutzten dazu einen achtförmigen magnetischen Reizgeber. Die Probanden waren instruiert, die Muskeln während der Messung leicht anzuspannen, da sonst keine Reizantworten ausgelöst werden konnten. Die größten Reizantworten wurden von Skalppositionen ca. 8-10 cm lateral zum Vertex erhalten. Diese traten gewöhnlich bilateral und mit derselben Latenz auf beiden Gesichtsseiten auf. Single-unit-Studien zeigten dabei, daß die kortikale Stimulation 2 Phasen motoneuronaler Fazilitation auslöste: eine kurzlatenzige/ short latency (zentrale motorische Verzögerung vom kontralateralen Kortex zur intrakraniellen Portion des Fazialnerves, 7,6 ms) gefolgt von einem kurzandauernden (1-2 ms Dauer, maximale Amplitude im Poststimulus-Zeithistogramm) Einstrom, der mehr durch kontralaterale als durch ipsilaterale Stimulation evoziert wurde und eine länger- latenzige (long latency) (zentrale Verzögerung > 15 ms) gefolgt von einem langandauernden Einstrom, die gleich gut von jeder Hemisphäre evozierte. Die erste Phase repräsentiert Aktivität in einer prädominanten kontralateralen oligosynaptischen kortikobulbären Bahn, die zweite repräsentiert eine polysynaptisch indirekte (z.B. kortiko-tegment-nuclear) bilaterale Bahn zu den unteren Gesichtsmuskeln.

3.3.1.3 Zur Reliabilität und Validität der TMS

Eine Stimulation desselben Probanden mit einer identischen magnetischen Feldstärke führt zu erheblich variablen Latenzen und Amplituden der registrierten Muskelsummenpotentiale. Dies kann man auf eine unwillkürlich verschieden ausgeprägte Vordepolarisation der spinalen Alpha-Motoneurone zurückführen. Da die Aktivierung der Pyramidenzellen der Schicht V des motorischen Kortex bei der TMS größtenteils indirekt erfolgt, ist neben exzitatorischen Einflüssen auch Inhibition der Entladung von Pyramidenbahnzellen durch Aktivierung der Axone inhibitorischer kortikaler Interneurone denkbar. Kujrai, Caramia, Rothwell, Day, Thompson, Ferbert, Wroe, Asselmann und Marsden (1993) konnten solche inhibitorischen Effekte nachweisen, die bei elektrischer Stimulation nicht auftreten, da eine Aktivierung inhibitorischer Interneurone durch stärkere direkte Aktivierung der Pyramidenbahnneurone überdeckt wird. Zusätzlich wird die Inhibition des motorischen Kortex auch aus der Zeitspanne fehlender Entladungen der spinalen Alpha-Motoneurone („silent period“) ablesbar, die abhängig von der Intensität des magnetischen Reizes mehrere hundert Millisekunden andauern kann.

Die TMS ermöglicht komplexe Untersuchungen zur Erregbarkeit der aktivierten Neuronenverbände des motorischen Kortex aufgrund der eben genannten Tatsache als auch aufgrund der Tatsache, daß unter-schwellige Reize niedriger Intensität tonische Muskelaktivität unterdrücken bevor bei höheren Intensitäten exzitatorische Phänomene auftreten (Schulze-Bonhage & Ferbert, 1996).

Zu Muskelantworten an mehreren Reizorten kommt es nicht unbedingt aufgrund mangelnder Fokalität, da kortikale Neurone mit Projektionen zu bestimmten Motoneuronenpopulationen eines Muskels kortikal an mehreren Stellen innerhalb eines weiten Bereiches des primär motorischen Kortex repräsentiert sein können. Handmuskeln weisen gegenüber Unterarm-, Oberarm- und Gesichtsmuskeln eine deutlich geringere Reizschwelle auf (bei Reizung über dem motorischen Repräsentationsgebiet der Hemisphärenkonvexität). Die deutlich höheren Reizschwellen bei Antworten in den Beinmuskeln sind zum Teil durch die tiefere Lage der Kortexzellen im Bereich des Interhemisphärenspaltes zu erklären. Die transkranielle Stimulation führt zu einer Aktivierung des pyramidal-motorischen Systems. Dies kann nachgewiesen werden durch kurze Überleitungszeiten zu spinalen Motoneuronen und die handmuskeldominate Kortexrepräsentation.

Um Reliabilität und Validität der Kartierung von Muskelrepräsentationen mittels TMS zu überprüfen, untersuchten Brasil-Neto, McShane, Fuhr, Hallet und Cohen (1992) die MEPs von vier verschiedenen Armmuskeln (m.deltoideus, m.biceps brachii, m.abductor pollicis brevis, m.fcr) bei 5 Gesunden. Die Reize wurden mittels achtförmiger Spule zur Verabreichung von 30 Reizen auf verschiedenen Skalppositionen entweder 0,5 oder 1 cm voneinander entfernt verabreicht. Die Variabilität von Amplitude und Latenz wurde untersucht als Funktion der stimulierten Skalpposition, der Anzahl der Stimuli an jeder Position und des Prozentsatzes der maximalen peripheren M-Reaktionen, die ausgelöst wurden (%M). Die Resultate dienten der Schätzung der optimalen Anzahl an jeder Position und des optimalen Abstandes der zu stimulierenden Skalppositionen für die Kartierung von Muskelrepräsentationen. Die Variabilität von Amplitude und Latenz der MEPs war größer, wenn suboptimale Positionen stimuliert wurden. Folglich war eine größere Anzahl von Reizen erforderlich, um repräsentative MEP-Amplituden an suboptimalen Positionen zu bestimmen. Zusätzlich gab es eine inverse Beziehung zwischen rekrutierten %M durch transkranielle Magnetreize bei den unterschiedliche Probanden und der Variabilität in der MEP-Amplitude und Latenzen. Die Latenzvariabilität war weniger deutlich ausgeprägt als

die Amplitudenvariabilität. Optimale Aufzeichnungsbedingungen sind erforderlich, um die besten topographischen Karten zu erhalten, besonders, um subtile Reorganisationsmuster im Motorkortex nachzuweisen.

Die erhöhte Variabilität in MEP-Amplituden könnte zusammenhängen 1. mit spontanen physiologischen Oszillationen in kortikal-motoneuronaler Erregbarkeit (suboptimal: einzelne kortikale Motoneurone werden periodisch nicht erregt, da ihre Schwellen transient zu hoch sind für eine suboptimale Stimulation, was zu einer erhöhter Variabilität führt) und 2. große Alphanotoneurone erfordern stärkeren synaptischen Einstrom, um sich zu entladen, als das kleine Alpha-Motoneurone tun (Hennemann-Größen-Prinzip; bei Stimulation suboptimaler Positionen werden vorwiegend kleinere Alpha-Motoneurone aktiviert wegen ihrer geringeren Erregungsschwellen, was eine größere Stimulusanzahl erforderlich macht)

Längere MEP-Latenzen an suboptimalen Positionen entstehen, da bei Stimulation an diesen Positionen weniger kortiko-kortikale Verbindungen aktiviert werden als bei Stimulation optimaler Positionen. Mehr I-Wellen sind erforderlich (zeitliche Summation), um eine kleinere Fraktion aus dem Alpha-Motoneuronen-Pool zu aktivieren (geringe räumliche Summation).

Die größte Variabilität in den MEP-Amplituden trat in Muskeln mit höheren Aktivierungsschwellen und geringerer %M-Rekrutierung auf. Diese Muskeln, die gewöhnlich proximaler liegen, haben weniger kortikomotoneuronale Verbindungen, die außerdem über ein relativ größeres Gebiet verteilt sind als erregbarere distale Muskeln, was ebenfalls eine höhere Stimulusanzahl erforderlich macht. Die akkurate Darbietung von Reizen an enger als 0,5 cm zusammenliegenden Positionen verbietet sich durch die Konfiguration des achtförmigen magnetischen Reizgebers. Der ideale Abstand ist 0,5 cm. Andernfalls würde die resultierende Kartierung an einem gewissen undersampling leiden, was sich in Fehlern in Größe und Form der Muskelrepräsentationsareale zeigen würde.

Cohen, Roth, Nilson, Dang, Panizza, Bandinelli, Friauf und Hallett et al. (1990) legten eine Studie vor, in der sie den Einfluß von Form und Positionierung des magnetischen Reizgebers auf die Genauigkeit von fokaler TMS und Kartierung untersuchten. Dabei fanden sie, daß der achtförmige Reizgeber für diese Zwecke am geeignetsten ist, da sich das größte elektrische Feld in seiner Mitte befindet. Das Spulendesign bewirkt, daß der Strom in einem Flügel der Spule in Uhrzeigerrichtung fließt und im anderen entgegengesetzt und damit das elektrische Feld im Zentrum erhöht. Die

Schmetterlingsform erlaubt es, ein klares Zentrum (Verbindung zwischen den Zwillingssspulen) zu definieren und es über verschiedenen Orten zu positionieren. Das Design scheint besonders gut geeignet für die Darbietung fokaler Reize über sphärischen Oberflächen (Kopf), weil während das Spulenzentrum über der Skalpposition, die zu stimulieren ist, liegt, liegen Flügel der Spule tangential zur Kopfrundung. Nur ein begrenzter Teil (das Zentrum) ist dicht am Hirn, während die äußeren Teile der Spule sich weiter entfernt von neuronalem Gewebe befinden und damit weniger effektiv sind - d.h. nur dicht am Zentrum liegendes Gewebe wird aktiviert. Deswegen wird diese Spulenform als am günstigsten für eine systematische Zentimeter-für-Zentimeter-Kartierung von Körperteilrepräsentationen im Motorkortex empfohlen.

3.3.2 Ereigniskorrelierte motorische Hirnpotentiale (Movement-related cortical potentials, MRCP)

3.3.2.1 Beschreibung und physiologische Grundlagen ereigniskorrelierter motorischer Hirnpotentiale

Bates (1951) versuchte erstmalig kortikale Aktivität in Verbindung mit Willkürbewegungen beim Menschen von der Kopfoberfläche abzuleiten. Gilden, Vaughan und Costa (1966) führten den Ausdruck Motorpotential für die gesamte kortikale Potentialveränderung, die eine Willkürbewegung begleitet, ein. Das Bereitschaftspotential-Paradigma wurde zu einer der 3 Hauptparadigmen in der Ableitung von Gleichspannungsveränderungen bei Studien am Menschen. Das Bereitschaftspotential ist ein Ausdruck der Aktivierung der involvierten kortikalen Areale. Negative Potentialveränderungen der kortikalen DC-Potentiale sind mit der Aktivierung der Großhirnrinde verbunden (Creutzfeld, 1983). Kornhuber & Deecke (1964) demonstrierten eine langsame negative Potentialverschiebung, die 1s vor Bewegungsbeginn auftrat (Bereitschaftspotential BP, readiness potential) und einen großen positiven Komplex nach Bewegungsbeginn (reafferente Potentiale). Später fanden sie zwei weitere Potentiale unmittelbar vor Bewegungsbeginn (pre-motion positivity, motor potential) (Deecke, Scheid und Kornhuber, 1969). Obwohl es seitdem zahlreiche Studien zum Motorpotential gibt, sind die Ergebnisse und die gefundenen Potentiale zahlreich und uneinheitlich, was sicher mit den unterschiedlichen Methoden der Ableitung und Datenanalyse

zusammenhängt. Deswegen ist die physiologische Bedeutung jeder Komponente mehr oder weniger ungeklärt. Bestimmt wird das Motorpotential durch Mittelung des EEGs vor und in Verbindung mit dem Bewegungsbeginn. Bezüglich des Bewegungsbeginns können entweder der EMG-Beginn oder der Beginn des Mechanogramms als Triggerimpuls genutzt werden. Das EMG wird aufgezeichnet durch ein Paar Oberflächenelektroden platziert über dem kontralateralen Muskel. Das Mechanogramm wird aufgezeichnet mit einem Potentiometer oder Accelerometer. Der Beginn des Mechanogramms liegt normalerweise ca. 30 ms hinter dem EMG Beginn.

Normale Motorpotentiale und Generierungsquellen: Seit der erstmaligen Beschreibung des Motorpotentials wurden wenigstens 4 Komponenten im Motorpotential gefunden - einige Autoren fanden 8 oder mehr (Gerbrandt, 1977; Shibasaki, Barrett, Halliday & Halliday, 1980). Es gibt verschiedene Terminologien - von Deecke und Kornhuber (1965, Deecke et al., 1969), von Vaughan, Costa und Ritter (1968) und eine neuere von Shibasaki et al. (1980).

Nach Deecke et al. (1969), Deecke, Becker, Grözingen, Scheid und Kornhuber (1973) sowie Deecke, Grözingen und Kornhuber (1976) tritt die langsame Negativierung ca. 1s vor dem Bewegungsbeginn auf und ist maximal am Vertex und symmetrisch verteilt, wird aber 400-500ms vor dem Bewegungsbeginn asymmetrisch und kontralateral größer. Diese Komponente reflektiert Prozesse der Bewegungsvorbereitung im zerebralen Kortex, da man sie nicht vor Beginn passiver Bewegungen gefunden hat (Kornhuber & Deecke, 1965; Shibasaki et al., 1980). Es wird deswegen das *Bereitschaftspotential* (*BP, readiness potential*) genannt. Dies wird durch tierexperimentelle Befunde untermauert, in denen gezeigt werden konnte, daß sich bei Affen (Tanji & Evarts, 1976) und Katzen (Neafsey, Hull und Buchwald, 1978) die Entladungsrate von Motorkortexneuronen einige 100 ms vor Bewegungsbeginn erhöht.

Shibasaki et al. (1980) postulierten, daß die Negativierung, die ca 400-500 ms vor Bewegungsbeginn auftritt (*negative slope, NS*) und in einem negativen Maximum um ca. 90 ms vor Bewegungsbeginn kulminiert, in der kontralateralen Region lokalisiert spezifischer bewegungsbezogen ist, da sie maximal am Handareal der kontralateralen zentralen Region und am Vertex im Falle von Fußbewegungen ist. Barrett, Shibasaki und Neshige (1986) identifizierten eine andere Potentialverschiebung (*intermediate slope, IS*) zwischen BP und NS'. Basierend auf der Skulptopographie jeder Potentialveränderung bei

Rechtshändern konnte postuliert werden, daß BP, IS' und NS' hauptsächlich in der SMA sowie dem prämotorischem und dem primär-motorischem Kortex generiert werden. Das BP war maximal am Vertex - ungeachtet der Seite der Handbewegungen. Es ist bekannt, daß vor Willkürbewegungen das SMA als erstes und sogar bei unilateralen Handbewegungen bilateral aktiviert wird (Eccles, 1982; Roland, Larsen, Lassen & Skinhoj, 1980). Das IS' war prädominant in der linken praecentralen Region bei rechter Handbewegung während es bei linken Handbewegungen an der Mittellinie maximal und höher war als an allen Elektroden als bei rechtshändiger Bewegung. Es ist bekannt, daß bei Rechtshändern das prämotorische Areal vor Bewegung der linken Hand bilateral aktiviert wird während nur das linke prämotorische Areal aktiv wird vor Bewegung der rechten Hand (Heilmann, Roth & Valenstein, 1982). Das NS' war prädominant im kontralateralen praecentralen Areal -ungeachtet der Seite der Bewegungen - und unter diesen 3 Potentialverschiebungen und zeitlich am engsten mit dem Bewegungsbeginn verbunden, was auf einen Ursprung im prämotorischen Kortex selbst schließen läßt. Deecke, Weinberg und Brickett (1982) untersuchten das magnetische Feld über der Kopfoberfläche bei willkürlichen Fingerbewegungen und assoziierten das BP zu zwei Dipolen, die in der SMA und dem Handareal des primär-motorischen Kortex lokalisiert sind. Deecke, Boschert, Weinberg und Brickett (1983) und Antervo, Hari, Katila, Pontane, Seppanen und Tuomisto (1983) fanden, daß das magnetische Feld, welches selbstiniziierten unilateralen Fußbewegungen vorangeht, von umgekehrter Polarität zwischen dem kontralateral-parietalen Areal und anderen Gebieten ist, was für eine tangential Stromquelle auf der mesialen Oberfläche der kontralateralen Hemisphäre um das motorische Repräsentationsgebiet des Fußes als Generator des magnetischen Bereitschaftsfeldes spricht. Während das BP überwiegend im SMA generiert zu werden scheint (Neshige, Lüders und Shibasaki, 1988; Benecke et al., 1985; Deecke et al., 1987), wird das NS-Potential auf der anderen Seite hauptsächlich im kontralateralen sensorimotorischen Areal generiert. Die sogenannte *prämotorische Positivierung* (pre-motion positivity) findet man nicht bei allen Probanden. Da Deecke et al. (1973,1976) diese bilateral in der anterior-parietalen Region repräsentiert fanden und sie 80-90ms vor Bewegungsbeginn auftrat, nahmen sie an, daß diese Komponente eng mit der Bewegungsinitiation willkürlicher Bewegungen verbunden ist. Diese Angaben wurden durch tierexperimentelle Befunde gestützt. Bei Affen, die trainiert waren Willkürbewegungen des Unterarms auszuführen, ändern Neurone des nucleus dentatus ihre Feuerungsrate 90 ms bevor Motorkortexneurone ihre Entladungsrate ändern (Thach, 1970, 1975) und entsprechend ändern Neurone im

ventrolateralen nucleus des Thalamus etwa 100 ms bevor Motorkortexneurone ihre Entladungsrate ändern ihre Entladungsrate (Strick, 1976). Deshalb wurde angenommen, daß die prämotorische Positivierung der initialen Aktivität in der kortiko-cerebellaren Motorkortex-Schleife entspricht (Deecke et al., 1973, 1976). Seine Bedeutung bleibt noch ungeklärt. Das *Motorpotential*, das in der praecentralen Region lokalisiert wird, konnte kontralateral zur Bewegung ca. 50-60 ms vor Bewegungsbeginn nachgewiesen werden (Deecke et al., 1973, 1976). Dieses Potential wird deshalb mit der Aktivität von Zellen des kortikospinalen Trakts im Motorkortex in Verbindung gebracht. Dafür sprechen wiederum tierexperimentelle Befunde. Bei Affen, die trainiert waren, willkürliche Unterarmbewegungen auszuführen, konnte gezeigt werden, daß Neurone im praecentralen Kortex ihre Feuerungsrate 60-100 ms vor dem Bewegungsbeginn erhöhten (Evarts, 1972). Arezzo & Vaughan (1980) demonstrierten mittels epiduraler Ableitung über dem kontralateralen praecentralen Areal eine Negativierung, die etwa 85-100 ms vor Bewegungsbeginn begann und etablierten die Phasenumkehrung des Potentials innerhalb des Kortex durch laminare Ableitung. Bei subduraler Ableitung des Motorpotentials beim Menschen (Neshige et al., 1988) wurde ein negatives Potential im korrespondierenden Fingerareal lokalisiert, das fast simultan mit dem EMG-Beginn startete. Es wurde Hand-Motorpotential genannt. Der große postmotorische Komplex startet etwa 30-90 ms nach dem Bewegungsbeginn (Kornhuber & Deecke, 1965). Aus seiner Ähnlichkeit zu einem Potential, das durch passive Bewegungen evoziert wird, schließen sie darauf, daß der Komplex mit kinästhetischer Rückmeldung assoziiert werden kann (reafferente Potentiale). Shibasaki et al. (1980) identifizierten in einer topographischen Studie des MRCPs *vier Post-Bewegungskomponenten*. Bei diesen handelt es sich um eine frontale Negativierung (N+50), eine posteriore Positivierung (P+90), eine kontralateral-parietale Negativierung (N+160) und eine weitverbreitete Positivierung (P+300). Einige dieser Potentiale zeigen ähnliche Skalpverteilungen wie die, die durch passive Bewegungen evoziert werden, was auf kinästhetisches Feedback schließen läßt (Shibasaki et al., 1980). Vaughan et al. (1968) postulierten, daß alle 4 Komponenten des Motorpotentials im praecentralen Motorkortex generiert werden (und somit zusammen das Motorpotential in seiner breiteren Bedeutung bilden). Sie unterteilten das Motorpotential in eine *negative Komponente (N)* vor Bewegungsbeginn und eine *positive Komponente (P)* und fanden, daß sowohl Negativierung als auch Positivierung über dem praecentralen Areal kontralateral zur Bewegung maximal waren. Weiterhin demonstrierten sie, daß die Komponente N ihre maximale Verteilung über dem Teil der praecentralen Region hatte, der mit der Bewegung

korrespondierte - was bedeutete lateral bei Zungenbewegungen, medial bei Fußbewegungen und dazwischen bei Handbewegungen. Obwohl sie dies weiter fanden, daß P1 nicht konstant auftrat, konnte gezeigt werden, daß das Zeitintervall zwischen P1 Beginn und EMG Beginn bei Zungenbewegungen am kürzesten und bei Fußbewegungen am längsten war. Sie betrachteten die P1 und P2 als Komplex und brachten diesen in Verbindung mit Prozessen, die zum Bewegungsbeginn assoziiert waren. Obwohl die Komponenten N1 und P2 von Vaughan et al. (1968) mit dem Bereitschaftspotential bzw. reafferenten Potential von Kornhuber & Deecke (1965) korrespondieren, ist die Beziehung zur prämotorischen Positivierung und dem Motorpotential noch nicht geklärt. Die Unterschiede in den Ergebnissen von Motorpotentialstudien scheinen hauptsächlich sowohl aus unterschiedlichen Aufzeichnungs- als auch Identifizierungsmethoden der unterschiedlichen Komponenten zu resultieren.

Ein neues Paradigma für experimentelle und klinische Untersuchung von MRCPs wurde von Gerloff, Toro, Uenishi, Cohen, Leocani und Hallett (1997) vorgestellt. Sie studierten das MRCP durch metronom-iniziierte, schnelle, wiederholte Fingerbewegungen (2/s) mit 28 Kanal-EEG bei 10 Gesunden und 122 Kanal-EEG bei 2 Gesunden. EMG-bezogene Mittelung eines Zeitfensters von 500ms (300ms vor und 200ms nach EMG Beginn) ergab ein neuartiges Muster von phasischen MRCPs (steady state). Die ermittelten Hauptkomponenten waren ein Maximum vor der Bewegung (pre-movement Maximum, 57 ms vor dem EMG Beginn) und ein Maximum nach der Bewegung (post-movement Maximum, 93 ms nach dem EMG Beginn). Dabei wurde aufgrund des Zeitfensters des topographischen Mappings geschlossen, daß das Potential vor der Bewegung zum größten Teil durch eine tangentielle Quelle in der anterioren Bank des sulcus centralis generiert wird und praecentrale motorische Verarbeitung reflektiert während das Potential nach der Bewegung in der posterioren Bank des sulcus centralis generiert wird und postcentrale Feedbackprozesse repräsentiert. Solche steady-state Potentiale erfordern nur noch eine tatsächliche Ableitungszeit von weniger als 10 Minuten und zeigen exzellente Reproduzierbarkeit zwischen den einzelnen Sitzungen. Diese Charakteristik könnte sie für das Studium der sensorimotorischen Kortexaktivität im experimentellen und klinischen Bereich geeignet erscheinen lassen. Mit einer modifizierten Versuchsanordnung konnten Kopp, Kunkel, Müller, Mühlnickel und Flor (1998) die Ergebnisse von Gerloff et al. (1997) teilweise replizieren. Die Autoren beobachteten an Gesunden, die durch unilaterale Finger- bzw. Fußbewegungen mit einer Frequenz von 1/s eine Krafttaste zu bedienen hatten, zwei auf den Bewegungsbeginn folgende Komponenten: Zunächst das auch von

Gerloff et al. (1997) beschriebene, frontal-negative, parietookzipital positive Maximum, das vermutlich dem MP entspricht. Im weiteren Verlauf beobachteten die Autoren eine topographisch weitverteilte, jedoch frontozentral akzentuierte positive Komponente im sogenannten bewegungsinduzierten Potential (bikP, Kopp et al., 1998). Statt des EMG-Beginns wurde der sichtbare Bewegungsbeginn zur Synchronisation der EEG-Mittelung herangezogen wurde. Die Autoren schlußfolgern, daß diese Komponenten bewegungsinduzierte neuronale Aktivität repräsentieren, da (1) die Topographien sich für Finger- bzw. Zehnbewegungen unterscheiden und (2) die Potentiale und ihre Topographie in einer Versuchsanordnung repliziert werden konnten, bei der auf die Taktung durch den Metronom völlig verzichtet wurde, und die Probanden die geforderte Bewegungsfrequenz (1/s) per subjektiver Zeitschätzung einzuhalten hatten (siehe auch Kapitel 3.3.2.3). Somit kann sicher ausgeschlossen werden, daß die bikP durch den Metronomschlag evoziert waren.

Faktoren, die Motorpotentiale beeinflussen: Das Bereitschaftspotential wird beeinflusst durch Intention, Motivation, Aufwand und Muskelkraft, die für die Bewegung aufgewendet wird (je höher desto höher BP, Rockstroh, Elbert, Canavan, Lutzenberger, & Birbaumer, 1989). Es ist auch bekannt, daß je schneller die Bewegung ausgeführt wird, um so später beginnt das Bereitschaftspotential und um so kleiner ist seine Amplitude (Deecke & Kornhuber, 1977). Die Beziehung zwischen dem Bereitschaftspotential und der CNV wurde von vielen Autoren diskutiert. Die CNV ist größer als das Bereitschaftspotential und erfordert eine geringere Anzahl von Einzelreizen zur Mittelung. Basierend auf diesen Befunden wurde angenommen, daß die CNV das Bereitschaftspotential als eine seiner Komponenten enthalten könnte.

3.3.2.2 Zur Repräsentation und Topographie von Motorpotentialen nach einfachen Hand-, Mund- und Fußbewegungen

Für die topographische Repräsentation von bewegungsinduzierten kortikalen Potentialen (bikP) nach *Hand- und Fußbewegungen* liegen bereits Daten mit der steady-state-Methode vor (Gerloff et al., 1997; Kopp et al., 1998). Diese Ergebnisse indizieren, daß die bikP geeignet sind, die kortikale Aktivierung im sensorimotorischen Kortex nach Hand- und Fußbewegungen differentiell somatotop abzubilden. Es wurde nachgewiesen (Kopp et al., 1998), daß diese Aktivierungen im entsprechenden Areal des kontralateralen praecentralen

Kortex generiert werden. Damit eignen sie sich, um Veränderungen motorischer Repräsentation als Folge von Umorganisationsprozessen zu messen.

Für *Mundbewegungen* sieht die Datenlage eher spärlich aus. Oberflächenableitungen von Motorpotentialen im Zusammenhang mit Zungenbewegungen wurden in der Vergangenheit untersucht und zerebrale Motorpotentiale wurden beschrieben (Ertl & Schefer, 1967; Vaughan et al., 1968; McAdams & Whitaker, 1971). Aus verschiedenen Gründen wurden diese Ergebnisse kritisiert. Langsame glossokinetische Potentiale (GKPs) als auch Sprachmuskelaktivitäten, die dem aktuellen Zungenbewegungsbeginn vorangehen, können MRCPs beeinflussen (Szirtes & Vaughan, 1977; Broker & Donald, 1980). Es wurde betont, daß eine Reihe früherer Studien darin versagten, diese Artefakte auszuschließen. Ikeda et al. (1995) untersuchten MRCPs im Zusammenhang mit Zungenbewegungen (Herausstrecken) bei 7 Patienten, die chronisch implantierte subdurale Elektroden hatten aufgrund einer Epilepsie. Der Ort der Elektrodenplatzierung war das perirolandische Kortexareal.

Die kortikalen Aufzeichnungen wurden von 20 bis 60 subduralen Elektroden abgeleitet. Die willkürlichen Bewegungsaufgaben bestanden u.a. im Zungeherausstrecken. Das glossokinetische Potential wurde von einer Elektrode über der Haut am oberen Rand der Nasiolabialfalte auf beiden Seiten abgeleitet. Das EMG des m.orbicularis oris wurde aufgezeichnet durch ein Elektrodenpaar 3 cm auseinander um den Mund. Schnelle Vorwärtsbewegungen der Zunge mit wenig artikulären Bewegungen, die gefolgt waren von einer Rückkehr in die Ausgangsposition (Zunge im Mund) durch Entspannung der vorgestreckten Zunge, dienten als Triggerbewegungen. Die Bewegung wurde willkürlich ohne äußere Signale wiederholt im irregulären Abstand von ca. 5 Sekunden oder länger ausgeführt. Bei 3 Patienten lösten die Zungenbewegungen ein klar definiertes und gut lokalisierbares langsames negatives Bereitschaftspotential (BP) im motorischen Zungenareal aus sowie ein positives BP im sensorischen Zungenareal. Im motorischen Zungenareal wurde das negative BP gefolgt vom negativen Slope (NS') und einem Motorpotential (MP) und am sensorischen Zungenareal ein positives BP und ein positives reafferentes Potential (RAP), während im sensorischen Areal kein NS' und MP beobachtbar waren. Bei den anderen 4 Patienten lösten Zungenbewegungen positive BP, NS' und MP im motorischen und sensorischen Zungenareal aus sowie ein positives RAP im sensorischen Areal. Es wurde geschlußfolgert, daß BPs, NS' und MP überwiegend im Motorkortex generiert werden, der die Krone als auch die anteriore Bank der zentralen

Fissur einschließt. Der somatosensorische Kortex (Area 3a und 3b) war auch an der Generation des BP beteiligt aber zu einem geringeren Ausmaß. Das unterschiedliche Ausmaß der Einbeziehung dieser multiplen Generatoren erklärt am wahrscheinlichsten die interindividuelle Variabilität der Polarität und Verteilung der MRPs. RAP generiert sich wahrscheinlich im primären somatosensorischen Kortex (Area 1 und 2). Die MRPs nach Zungenbewegungen bei 4 Patienten zeigt dieselbe Polaritätsbeziehung zwischen prä- und postzentralen Potentialen (SEPs wurden nach Lippenstimulation bei denselben Patienten abgeleitet). Die maximale Amplitude des evozierten Potentials (SEP) und MRPs wurde fast an denselben Elektroden beobachtet, was darauf hindeutet, daß die Hauptgeneratoren der MRPs und SEPs in aneinandergrenzenden Arealen in der anterioren und posterioren Bank bzw. der zentralen Fissur lokalisiert sein müssen. Aufgrund der Befunde der Studie von Ikeda et al. (1995) wird auch in einem steady-state- Paradigma eine somatotope Zuordnung der Aktivierung nach Zungenaktivität erwartet und damit eine Eignung dieser Ableitung zur Messung von Veränderungen der kortikalen Gesichtsmuskelrepräsentation.

3.3.2.3 Zur Reliabilität und Validität der Ableitung motorischer Hirnpotentiale

Die vorangegangenen Betrachtungen unter Kapitel 3.3.2.1 und zeigen, daß eine Reihe von Eigenschaften gegen die Verwendung des BP in klassischer Versuchsanordnung als Indikator für mögliche Reorgansiation des motorischen Kortex nach einer Amputation sprechen. Wie dargestellt wurde, ist die Komponentenstruktur des BP weitgehend ungeklärt und die Anzahl verschiedener Befunde und Interpretationen ist verwirrend (McCallum, 1988), so daß die Isolation einzelner Komponenten und die auf ihr basierende Lokalisation der zugehörigen Dipole erschwert ist (Bötzel, Plendl, Paulus & Scherg, 1993; Böcker, Brunia & Cluitmans, 1994; Tarkka, 1994; Toro, Matsumoto, Deuschl, Roth & Hallett, 1993). Es ist außerdem erschwerend bei der Dateninterpretation, daß Amplitude und topographische Verteilung des BP zusätzlich von kognitiven Variablen, Motivation und Aufmerksamkeit (Rockstroh et al., 1989). Des weiteren ist die Anwendung des klassischen Paradigmas generell schwierig in einer Patientenpopulation. So wäre es schwierig und auch ethisch nicht vertretbar von Patienten mit z.T. starken Phantomschmerzen ein ausreichendes Motivationsniveau über die lange Zeitdauer zu erwarten, die für ein befriedigendes Signal-Rausch-Verhältnis benötigt würde.

Deshalb stellt das von Gerloff et al. (1997) erstmals beschriebenen "steady state"-bewegungsinduzierten kortikalen Potentiale (bikP) eine nützliche Alternative dar. Es wurde in modifizierter Form von Kopp et al. (1998) validiert und auf Reliabilität überprüft. Unilaterale Bewegungen der Finger und Zehen wurden metronom- und selbstinitiiert mit der Geschwindigkeit von 1Hz durchgeführt. Die Autoren fanden ein über beide Methoden stabiles biphasisches Muster elektrischer Aktivität nach dem Bewegungsbeginn (s.o). Die Bewegungsinitiation mittels Metronom beeinflusste lediglich die Stärke der post-MP₃₀₀. Die Quellenanalyse ergab eine hohe Reproduzierbarkeit zwischen der metronom- und der selbstinitiierten Bedingung. Die Quellenlokalisationen folgten der erwarteten somatotopen Organisation (siehe auch Kapitel 3.3.3.2)

3.3.3 Überlagerung von Elektroenzephalographie und Magnetresonanztomographie - Methoden der Quellenlokalisation

Magnetresonanztomographie (MRT): Die Magnetresonanztomographie (MRT) oder auch Kernspinresonanztomographie (nuclear magnetic resonance, NMR) gehört zu den bildgebenden Verfahren, mittels der Schnittbilder des Körpers durch Ausnutzung der Kernspinresonanz erzeugt werden können. Diese Bilder geben z.B. die Dichte der Wasserstoffatome im Körper wieder und deren Zeitverhalten bei Anregung mit elektromagnetischer Strahlung. Wasserstoffatome eignen sich am besten, da sie aufgrund des einen Protons das größte magnetische Moment aufweisen. Bei der Kernspintomographie werden magnetische Eigenschaften der Atomkerne ausgenutzt. Man geht davon aus, daß geladene Teilchen einem Drehimpuls (spin) unterliegen und ihre Dichteverteilung im Gewebe verändern. Das Grundprinzip ist, daß durch eine kurzfristige Einstrahlung von elektromagnetischer Strahlung die Ausrichtung der Atomkerne im Magnetfeld verändert wird (in Ruhe ist ihre Ausrichtung in Richtung des Feldes, durch elektromagnetische Strahlung in entgegengesetzter Richtung). Während die Atomkerne zum Ausgangszustand zurückgehen, geben sie eine elektromagnetische Strahlung (das NMR-Signal) ab. Dabei sind zwei verschiedene Relaxationszeiten der Atomkerne relevant: T1 beschreibt die Zeitkonstante, welche die Rückkehr zum Ausgangszustand bestimmt („Umklappen der Kerne“) während T2 die Zeitkonstante zur Beschreibung der Dephasierung der einzelnen Spins darstellt.

Durch die Einstrahlung werden die Spins gleichphasig gemacht. Die Kontraste der Bilder

beruhen auf den unterschiedlichen Relaxationszeiten T1 und T2. Durch computergestützte Signalverarbeitung, in der die Intensität des Signals durch Fourier-Transformation in seinen Frequenzbestandteilen bestimmt wird, wird durch die räumliche Verteilung des Signals ein Bild aufgebaut (Birbaumer & Schmidt, 1996; Villringer, 1992).

Die mit der Kernspintomographie als eine Methode zur morphologischen Bildgebung erstellten Schnittbilder werden also beeinflusst durch Kerndichte (Anzahl der magnetischen Atomkerne pro Volumeneinheit), Längsrelaxationszeit T1 (Spin-Gitter-Relaxationszeit) und Querrelaxationszeit T2 (Spin-Spin-Relaxationszeit). Die räumliche Auflösung bei diesem Verfahren beträgt ca. 1 mm (Knapp, 1995).

3.3.3.1 Methoden der Quellenlokalisationen

Durch Kombination elektroenzephalographischer Datenerhebungsverfahren, die den Vorteil hoher zeitlicher Auflösung haben, und bildgebender Verfahren (wie sie z.B. das MRT darstellt) wird eine gute anatomische Lokalisation der elektrischen Generatoren ermöglicht, die durch das EEG allein nicht ermittelbar ist, während bildgebende Verfahren allein nicht mit so hoher zeitlicher Auflösung arbeiten.

Ziel einer Überlagerung von EEG und MRT ist die Verwendung eines realistischen Volumenleitermodells. Diese Kopfmodelle sind die Grundlage der Dipollokalisierungen aus den gemittelten EEG-Epochen (SEPs und bickP). Bei einem Vier-Schalenmodell, z.B. bildet die Leitfähigkeit der Kopfhaut die äußerste Schale, die Leitfähigkeit des Schädelknochens die darunterliegende, die Leitfähigkeit des Hirngewebes die wiederum darunterliegende und die Leitfähigkeit des Liquors die innerste Schale und dienen somit als Grundlage für die Dipollokalisierung. Ein realistischeres Modell ergibt sich bei Verwendung der individuellen Kopfgeometrie. Dazu werden die Grenzen einzelner Gewebeschichten anhand ihrer unterschiedlichen Graustufen in den individuellen MR-Bildern identifiziert. Aus den einzelnen Grenzsichten wird der realistische Volumenleiter aufgebaut.

Außerdem erlauben die anatomischen Bilder eine Kontrolle der Dipollokalisierungen.

Für die Quellenlokalisation ist die Kenntnis der exakten Elektrodenpositionen auf der Kopfhaut wichtig. Dies kann z.B. ermittelt werden mittels eines Kamerasystems

(Optotrak), das auf Infrarotlicht basiert.

Um die Generatoren der Aktivierung zu ermitteln können die EEG- und MRT-Daten überlagert und ggf. vor der Lokalisierung vorverarbeitet werden. Dazu können z.B. die Hauptkomponentenanalyse (Principle Component Analysis, PCA) oder die Methode der multiplen Signalklassifikation (Multiple Signal Classification, MUSIC) verwendet werden.

Bei der Hauptkomponentenanalyse (Principle Component Analysis, PCA) handelt es sich um ein Verfahren mittels dem die gemittelten Signale in einem bestimmten Zeitbereich zerlegt werden. Dabei wird raum-zeitliche Aktivität aus Vielkanalableitungen separiert (Barrie, Freemann & Lenhart, 1996; Franssen, Stegemann, Molemann & Schoobaar, 1992; Valdes, Bosch, Grave, Hernandez, Reira, Pascual-Marqui & Biscay-Lirio, 1992). Die Ausgangssignale bilden eine Matrix mit den EEG-Kanälen als Spalten und den Zeitpunkten als Zeilen. Diese Matrix wird dann in einer Eigenwertzerlegung in Eigenvektoren und Eigenwerte zerlegt. Die Eigenwerte sind dabei in absteigender Reihenfolge angeordnet und gewichten somit die Eigenvektoren. Je niedriger die Eigenwerte, desto weniger erklären sie Signalanteile des ereigniskorrelierten Potentials (Mosher, Lewis & Leahy, 1992, 1995; Elbert, Junghöfer & Scholz, 1995).

Mit der Methode der multiplen Signalklassifikation (Multiple Signal Classification, MUSIC) können Dipole an potentiellen Dipollokalisierungen im relevanten Kortex angepaßt werden (Mosher et al., 1992). Der MUSIC-Methode liegt ebenfalls eine PCA zugrunde, es ist jedoch nicht nötig, die Anzahl der möglichen Generatoren zu kennen, da die Methode die Wahrscheinlichkeit eines Dipols an vorgegebenen Orten bestimmt. Der zugrundeliegende Prozeß ist eine Einzelwertzerlegung (singular value decomposition, SVD), um den Signalraum vom Rauschraum zu separieren. Die Projektion von Dipolaktivitäten auf den Signalraum ist ein Wahrscheinlichkeitsmaß, die am wahren Ort des Generators maximal ist. Vorwissen über die Anzahl der zugrundeliegenden Generatoren ist nicht nötig. Die Region von Interesse ist ein Netz von potentiellen Dipolorten, das die individuelle Kortexoberfläche des Patienten bedeckte. Der Signal-Subraum enthält die ersten vier Komponenten der SVD. Die Generatoren werden dann bestimmt durch die Auswahl der maximalen Wahrscheinlichkeit innerhalb des entsprechenden Kortex.

3.3.3.2 Zur Reliabilität und Validität der Quellenlokalisation

Reliabilität und Validität der Quellenlokalisation somatosensorischer Aktivierung: Mühlnickel, Lutzenberger und Flor (1998) legten eine Untersuchung zur Reliabilität der Quellenlokalisation von SEPs an 3 Probanden, die mehrfach untersucht wurden, vor. 1000 pneumatische Reize, verabreicht mit einer druckluftgetriebenen Membran, wurden an beiden Daumen, beiden kleinen Fingern sowie dem linken und rechten Mundwinkel mit einem Interstimulusintervall von 500 (± 70) ms appliziert. Somatosensorisch evozierte Potentiale wurden mittels 61 Elektroden, die in einer 10x6 Matrix mit den Eckpunkten F7, F8, T5 und T6 angeordnet waren abgeleitet. Die Elektrodenpositionen wurden mit einem Infrarotdigitizer und Infrarotkameras erfaßt (Optotrak). Die Quellenlokalisation erfolgte auf der Grundlage des MUSIC-Algorithmus. Grundlage für die Beschreibung der Organisation von SI waren die Orte mit der größten Wahrscheinlichkeit für einen Dipol. Die Autoren fanden, daß die absolute Abweichung der Lokalisationen bei 11.26 ± 1.78 mm lag. Eine Berechnung des Abstandes der Lokalisationen voneinander (euklidische Distanzen) ergaben bei dieser Kontrollgruppe eine Reorganisation von 9.45 ± 1.95 mm. Diese Größenordnung gibt die Toleranz für das Reorganisationsmaß vor. Es lag deutlich unter dem Mittel der Reorganisation für die Patienten (24.18 ± 13.48 mm; Flor et al., 1998). Es lag jedoch in gleicher Größenordnung wie bei den Patienten ohne Phantomschmerz (3.36 ± 2.87 mm; Flor et al., 1998). Die Autoren schließen daraus, daß eine solche Variabilität für Vergleiche Amputierter mit und ohne Phantomschmerz tolerierbar ist, weil wesentlich größere Differenzen zwischen den Hemisphären auftreten (2-3 cm im Durchschnitt).

Reliabilität und Validität der Quellenlokalisation motorischer Aktivierung: Hier sei ebenfalls auf die Validierungsstudie von Kopp et al. (1998, Kapitel 3.3.2.) verwiesen, die für die Generatoren bewegungsinduzierter Potentiale (bikP) bei Finger- und Zehnbewegungen eine hohe Reproduzierbarkeit nachgewiesen haben. Sie lokalisierten die Potentiale sowohl für metronom- als auch selbstinitiierte Bewegungen, die an einer Stichprobe von 5 Gesunden erhoben wurden, in einem Zeitfenster von 20-340 ms und verarbeiteten sie mit einer Hauptkomponentenanalyse (PCA) vor. In beiden Bedingungen folgte die Quellenlokalisationen der erwarteten somatotopischen Organisation. Die Hirnaktivität auf selbstinitiierte Bewegungen war etwas geringer, so daß auch die

Reliabilität der Lokalisationen hier geringer war. Während für metronominitiierte Bewegungen die Quellenlokalisationen sowohl in der axialen als auch in der koronalen Richtung signifikant verschieden waren, traf dies für die selbstinitiierten Bewegungen nicht zu.

3.4 Die Untersuchung unspezifischer kortikaler Erregungsmuster als Indikatoren für eine unspezifische kortikale Reorganisation mittels eines visuellen Oddball-Paradigmas

Larbig et al. (1996) berichteten in ihrer Studie über Unterschiede in der Verarbeitung schmerzbezogenen und nichtschmerzbezogenen verbalen Materials (Wörter) bei Patienten mit Phantomschmerz verglichen mit Patienten ohne Phantomschmerz. Phantomschmerzpatienten reagierten sowohl auf schmerzbezogene als auch auf neutrales Wortmaterial mit einer erhöhten kortikalen Aktivierung (N1, P3), was die Autoren auf ein höheres allgemeines kortikales Erregungsniveau zurückführen (siehe Kapitel 2.5.) Zur Überprüfung dieser Hypothese soll ein visuelles Oddball-Paradigma angewendet werden.

Bei einem Oddball-Paradigma handelt es sich um eine Zielreizerkennungsaufgabe, in der eine Person gebeten wird, ihre Aufmerksamkeit auf eine Sequenz von Stimuli zu richten und zwischen zufällig erscheinenden seltenen Zielreizen, die eine bestimmte Reaktion erfordern, und die zusammen mit häufigen Reizen ohne spezielle Bedeutung für die Aufgabe dargeboten werden, zu unterscheiden. Es ist bekannt, daß die P300-Komponente des ereigniskorrelierten Potentials in der gemittelten Reaktion auf den Zielreiz unabhängig von der Modalität des evozierenden Stimulus auftritt, obwohl es einige Unterschiede in der Latenz und Potentialverteilung für die verschiedenen Reizmodalitäten gibt (Snyder, Hillyard & Galambos, 1980; Picton, Hink, Perez-Abals, Linden & Wiens, 1984; Barrett, Neshige & Shibasaki, 1987). Picton und Hillyard (1974) demonstrierten, daß es für das Auftreten einer P300 notwendig ist, seine Aufmerksamkeit auf die Aufgabe zu richten. Außerdem fanden sie, daß die N1 und P2-Amplituden sowohl auf seltene als auch auf häufige Reize erhöht waren, wenn die Aufmerksamkeit erhöht war. Normalerweise enthält die gemittelte Reaktion auch eine N2-Komponente, die zwischen P2 und P3 auftritt und sich ähnlich wie die P3 unter bestimmten experimentellen Bedingungen verändert. Zur Topographie ist wichtig zu wissen, daß N1, P2 und N2 maximale Amplituden in der Mitte frontal und zentral haben, während die P3 in zentro-parietalen Arealen am größten ist.

Squires, Squires und Hillyard (1975) demonstrierten, daß die P300 oftmals in zwei Komponenten unterteilt werden kann: eine frühe P3a (P270) mit einer frontalen Verteilung und eine späte P3b, die ein parietales Maximum hat. Die Autoren zeigten auch, daß der P300 eine frontal negative und parietal positive langsame Potentialveränderung folgt. Eine Vielzahl von Faktoren kann die Amplitude, Verteilung und Latenz der P300 in einem Oddball-Paradigma beeinflussen. Der bedeutendste Einflußfaktor ist die Stimuluswahrscheinlichkeit. Außerdem ist Aufgabenrelevanz erforderlich, um die Motivation zu erhöhen (Duncan-Johnson & Donchin, 1977). Die Reaktion des Probanden auf den Zielreiz ist entweder Zählen mit der Angabe der Anzahl am Ende der Untersuchung oder die Betätigung einer Reaktionstaste jedesmal, wenn der Zielreiz erscheint. Die motorische Reaktion liefert zusätzliche Information über die Reaktionszeit, der Nachteil ist allerdings, daß die Vorbereitung auf den Knopfdruck ein bewegungsbezogenes Potential auslöst und dies mit der kognitiven Komponente des Potentials vermischt. Obwohl Strategien entwickelt wurden, um dieses Problem zu umgehen (Pfefferbaum, Ford, Wenegrat, Roth & Kopell, 1984), werden in dieser Studie mit Amputierten aus methodischen Gründen motorkortikale Aktivierung ausgeschlossen werden. Ein wichtiger Einflußfaktor ist weiterhin das Alter. In einer Reihe von Studien (Goodin, Squires, Henderson & Starr, 1987; Pfefferbaum, Ford, Roth & Kopell, 1980; Picton, Stuss, Champagne & Nelson, 1984; Smith, Michalewski, Brent & Thompson, 1980) konnte nachgewiesen werden, daß mit zunehmendem Lebensalter sowohl die Latenz verlängert als auch die Amplitude der P3 verringert ist. Diese Unterschiede sind nachweislich auch nicht auf das methodische Problem der Latenzverschiebungen (latency jitter) zurückzuführen (Pfefferbaum et al., 1980; Patterson, Michalewski & Starr, 1988). Smith et al. (1980) fanden auch eine mehr uniforme Potentialtopographie bei älteren Probanden über die drei mittleren Ableitorte (parietal, central, frontal) im Vergleich zu einem parietalen Maximum bei jüngeren Probanden.

Bislang herrscht in der Literatur keine Einigkeit darüber, welcher präzise kognitive Mechanismus der Generation der P300 zugrundeliegt. Donchin (1981) schlug vor, daß das Auftreten einer P300 Gedächtnis- oder Kontextupdating reflektiert, während Pritchard (1981) die P300 auf Stimulusevaluierung zurückführt. Letztere Ansicht ist deswegen attraktiv, da sie impliziert, daß Prozesse, die mit der Stimulusevaluierung und Reaktionsausführung verbunden sind, mittels ereigniskorrelierter Potentiale separiert werden können.

4 Zusammenfassung der Problemlage: Zusammenhänge zwischen sensorimotorischer und unspezifischer Reorganisation, Prothesegebrauch und Phantomschmerz

In den vorangegangenen Kapiteln konnte gezeigt werden, daß sowohl tier- als auch humanexperimentell der Motorkortex erheblicher – sowohl nutzungs- als auch verletzungsbedingter- Plastizität unterliegt. Es konnte gezeigt werden, daß nach einer Amputation benachbarte Muskeln ihr Repräsentationsgebiet auf Kosten des deafferenzierten Areals vergrößern. Diese motorische Reorganisation ist mit großer Wahrscheinlichkeit auf die kortikale Ebene beschränkt (Fuhr et al., 1992; Chen et al., 1998). In den meisten Untersuchungen an amputierten Patienten ist der Zusammenhang zwischen Phantomschmerz und motorkortikaler Reorganisation nicht systematisch untersucht worden und die Befunde und Interpretationen darüber sind widersprüchlich und sicher z.T. auf methodische Probleme zurückzuführen, da die Mehrheit der Studien schmerzhaftes und nichtschmerzhaftes Phantomphänomene nur unzureichend und meist nicht quantitativ erfaßt. Gerade die Schmerzmessung jedoch ist ein komplexes Problem, auf das in Kapitel 3.1. eingegangen wird. Wie die meisten subjektiven Phänomene ist es nicht direkt meßbar.

Befunde zum Zusammenhang zwischen Phantomschmerz und der kortikalen Reorganisation gibt es für das somatosensorische System (Flor et al., 1995, 1998; Reshetnyak et al., 1996; Birbaumer et al., 1997; Montoya et al., 1998) sowie für eine unspezifische kortikale Aktivierung (Larbig et al., 1996). Phantomschmerzpatienten zeigten eine signifikant größere Reorganisation in SI und signifikante unspezifische Erhöhung kortikaler Aktivierung als Amputierte ohne Phantomschmerz. Dieser Zusammenhang konnte in mehreren Studien deutlich nachgewiesen werden (siehe Kapitel 2.2.). Kortikale Veränderungen in SI betreffen Veränderungen in der kortikalen Erregbarkeit und topographische Veränderungen. In Kapitel 1.2. werden periphere, spinale und supraspinale Mechanismen und Befunde aufgezeigt, die indizieren, daß eine Deafferenzierung mit einer Reihe von funktionellen, biochemischen und morphologischen Veränderungen einhergeht, die den Phantomschmerz auslösen können. Auf peripherer Ebene werden die lokale Stumpffpathologie mit Neurombildung, ektopischer Impulsbildung und Sensibilisierung (Devor, 1983) diskutiert. Spinal wurde häufig eine erhöhte Erregbarkeit, Schrittmacheraktivität (Woolf, 1991; Dubner, 1991) und eine Veränderung der rezeptiven Felder (Koerber et al., 1994) berichtet. In zahlreichen Studien

werden zentrale Faktoren bei der Entstehung und Aufrechterhaltung diskutiert. So postulieren z.B. Katz und Melzack (1990), daß vor der Amputation ein Schmerzgedächtnis für das später amputierte Glied entwickelt wird, welches zum Phantomschmerz beiträgt. Eine interessante Aussage von Spitzer et al. (1995) kann helfen, die Entstehung von Phantomschmerz unter Einbeziehung der peripheren, spinalen und supraspinalen Befunde zu integrieren. An sich selbst organisierenden neuronalen Karten simulierten sie eine partielle Deafferenzierung, indem sie einen Teil neuronaler Eingänge wegnahmen. Nur bei der Zugabe von neuronalem Eingangsrauschen kam es zu Reorganisationsprozessen. Übertragen auf die Pathophysiologie nach einer Deafferenzierung bedeutet das, daß die irreguläre und spontane Aktivität der Hinterhornanglienzellen (Woolf, 1991) im deafferenzierten Areal ein erhöhtes neuronales Rauschen bewirkt. Kortikale Reorganisation ist verbunden mit einer Aktivierung unbenutzter Synapsen an denervierten Neuronen durch benachbarte, nicht denervierte Neurone. Das zusätzliche Eingangsrauschen bewirkt eine Erhöhung der Aktivierung dieser Neurone und begünstigt dadurch die Funktionsübernahme durch benachbarte Neurone. Demzufolge müßte eine Reduzierung dieses ungeordneten neuronalen Einstroms einer Reorganisation entgegenwirken. Obwohl diese These sehr interessant ist, muß man davon ausgehen, daß zur Konsolidierung chronischen Phantomschmerzes weitere Mechanismen nötig sind. Flor und Birbaumer (1998) postulieren, daß läsionsinduzierte Veränderungen in der kortikalen Reorganisation wahrscheinlich aufgrund von Veränderungen in der Peripherie, des Rückenmarks oder des Thalamus (Florence & Kaas, 1995, Pons et al., 1991) entstehen, während das verhaltensinduzierte kortikale Schmerzgedächtnis aus der Stärkung synaptischer Verbindungen über Hebbsches Lernen erfolgt (Birbaumer et al. 1995; Braitenberg & Schüz, 1993). Dabei räumen die Autoren ein, daß bei chronischem Schmerz assoziative Mechanismen unbestreitbar mit nichtassoziativer Übererregbarkeit vermischt sind. Das motorische System ist involviert in die Schmerzverarbeitung, wie z.B. bildgebende Verfahren in einer Aktivierung prämotorischer Areale (SMA) auf akut induzierte Schmerzreize demonstrieren konnten (Coghill et al., 1994). Flor et al. (1998) gehen davon aus, daß spontane oder taktil auslösbare schmerzhaftes Phantomempfindungen eng verknüpft sind mit Reorganisationsprozessen in SI während nichtschmerzhaftes Phantomempfindungen im posteriorparietalen Kortex, wo ein dreidimensionales Körperschema gespeichert ist, generiert zu werden scheinen. Die Autoren schreiben dem Schmerzgedächtnis, wie es schon von Katz & Melzack (1990) postuliert wurde, auf der Grundlage eines Zusammenspiels von deafferenzierungsinduzierter Hypererregbarkeit und

Lernprozessen (assoziativer Stärkung neuronaler Netzwerke) eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Phantomschmerz zu, der auf der einen Seite empirische Belege in Befunden von Flor et al. (1997) zur Reorganisation (Ausdehnung) des Schmerzgebietes bei chronischen Schmerzpatienten findet und dem signifikanten Zusammenhang zwischen präamputativem Schmerz und dem Phantomschmerz auf der anderen Seite (Katz & Melzack, 1990). Als Beleg dafür, daß Lernprozesse eng verknüpft sind mit neuropathischen Schmerzzuständen, sehen sie die Tatsache, daß es keine klare Beziehung zwischen pharmakologischen Substanzen und der Linderung des Schmerzes gibt und daß die Übererregbarkeit im zentralen Nervensystem nicht durch einzelne Substanzen (weder Opiode noch NMDA- noch cholinerge Substanzen) blockiert werden kann. Sie verweisen darauf, daß die Konvergenz von cholinergen und glutamatergen Mechanismen in plastischen, kortikalen Dendriten aus subkortikalen Quellen langandauernde Veränderungen verursachen und daß eine spezifische depolarisierende Substanz wahrscheinlich nicht in der Lage ist, langandauernden Schmerz zu produzieren.

Die anatomisch-funktionelle enge Verbindung zwischen SI und MI (wie in Kapitel 2.5. beschrieben) könnte eine Reorganisation auch für den Motorkortex indizieren. Eine Schwierigkeit ist, daß der Motorkortex bei Amputierten generell reorganisiert zu sein scheint (Ojemann & Silbergeld, 1995). Es ist daher fraglich, ob motorische und somatosensorische Reorganisation nach einer Amputation zwei funktionell zusammenhängende Prozesse sind. Ein weiteres Problem ist der Phantomschmerz selbst, der ein sehr komplexes Phänomen darstellt (siehe Kapitel 1.2. und 2.2.). So gibt es sowohl Formen von Phantomschmerz, die peripher modifizierbar sind (Birbaumer et al., 1997), als auch Formen, die von peripheren Einflüssen unabhängig zu sein scheinen. Diese Unterschiede könnten unterschiedlichen ätiologischen Mechanismen zugrundeliegen, d.h. unterschiedliche Formen der Plastizität könnten hier zugrundeliegen (Birbaumer et al., 1997). Bei mancher Form von Phantomschmerz kann also auch der Einfluß des Stumpfschmerzes eine Rolle spielen (Montoya et al., 1998). Denkbar ist, daß der Phantomschmerz generell verbunden ist mit herabgesetzten kortikalen Erregungsschwellen und daß die von mehreren Autoren beschriebenen Mechanismen (Dykes, 1997; Merzenich & Sameshima, 1993) des Wegfalls von Hemmungen, hebbähnlicher Veränderungen der prä- und postsynaptischen Aktivität bei der Entstehung von Phantomschmerz eine Rolle spielen und damit auch Veränderungen im motorischen Kortex bewirken könnten. Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Reorganisation des motorischen Kortex und dem Phantomschmerz gibt es aus einer Reihe von Befunden aus der Literatur, die hier

zusammengefaßt werden sollen:

(1) Ein hohes Ausmaß an Reorganisation in SI ist eng assoziiert mit der Stärke des Phantomschmerzes, wie in verschiedenen Studien nachgewiesen werden konnte (Flor et al., 1995, 1998; Reshetnyak et al. (1996); Birbaumer et al., 1997; Montoya et al., 1998).

(2) Es gibt eine Reihe von Hinweisen auf die engen anatomisch-funktionellen Verbindungen zwischen MI und SI. So wiesen Kaneko et al. (1994) nach, daß der somatosensorische Kortex Projektionen hat zu den Schichten II/III des motorischen Kortex, die eng verbunden sind mit Motoroutputneuronen in Schicht V. Es ist außerdem bekannt, daß afferentes Feedback primäre Motorkortexrepräsentationen modifizieren kann, wie Gellhorn & Hyde (1953) und Sanes et al. (1990) nachwiesen. Sakamoto et al. (1987) konnten nachweisen, daß eine Stimulation des somatosensorischen Kortex LTP im Motorkortex induzieren kann. Nutzungsabhängig können somatosensorische und motorische Plastizität gemeinsam auftreten, wie Pascual-Leone & Torres (1993) anhand einer vergrößerten sowohl somatosensorischen als auch motorischen Repräsentation des Lesefingers bei Braille-Lesern nachweisen konnten.

(3) Zahlreiche Autoren (Hall et al., 1990, Cohen et al., 1991; Fuhr et al., 1992; Kew et al., 1994; Chen et al., 1998) berichten über eine motorische Reorganisation (Invasion des deafferenzierten Areal durch benachbarte Muskelrepräsentationen) bei traumatisch Amputierten. Kew et al. (1994) fanden eine motorische Reorganisation nur bei traumatisch amputierten Patienten, die alle über Phantomempfindungen berichteten, während Patienten mit einer Phocomelie weder Reorganisation noch Phantomempfindungen hatten.

(4) Ersland et al. (1995) wiesen in einer Einzelfallstudie eine Verkleinerung des deafferenzierten Areal bei einem Armamputierten mit starken Phantomschmerzen nach.

(5) Wenn kein Phantomschmerz vorliegt scheint es eine Dissoziation zwischen somatosensorischer und motorischer Reorganisation zu geben (Ojemann & Silbergeld, 1995). Hier scheint also die somatosensorische Reorganisation das Bindeglied zwischen Phantomschmerz und motorischer Reorganisation zu sein.

Dagegen sprechen Befunde von Pascual-Leone et al. (1996), der in einer Einzelfallstudie nachweisen konnte, daß eine komplette motorische Reorganisation mit einem kompletten Teleskopphänomen und einem vollständigen Verschwinden von Phantomempfindungen einherging. Auch Adler et al. (1998) wiesen an einer kleinen und inhomogenen Stichprobe

kein einheitliches Muster an Reorganisation bei Patienten mit und ohne Phantomschmerz nach und postulieren, daß es keinen Zusammenhang zwischen der sensorimotorischen Reorganisation und dem Phantomschmerz gibt. Das Muster und die Bedeutung motorischer Reorganisation nach einer Amputation sind also nicht eindeutig bekannt. Motorische Reorganisation im Zusammenhang mit Funktionswiederherstellung nach zerebralen Läsionen bewirkt eine zumindest teilweise Wiederherstellung der Lebensqualität und ist damit eine nützliche Form der Reorganisation (wie in Kapitel 2.4.2.2. gezeigt werden konnte). Pascual-Leone et al. (1996) gehen davon aus, daß auch die motorische Reorganisation nach einer Amputation eher kompensatorische Bedeutung hat. So zeigten sie in einer Einzelfallstudie, daß eine komplette motorische Reorganisation (Ausbreitung des Gesichts- und Oberarmmuskels auf Kosten des deafferenzierten Areals) mit einem völligen Verschwinden von schmerzhaften Phantomphänomenen sowie einem vollständigen Hineinwandern des Phantomglieds in den Stumpf einhergeht. Dies entspricht den Annahmen von Katz (1992), der von einer negativen Korrelation zwischen Reorganisation und Phantomschmerz bzw. Teleskopphänomen ausgeht. Flor et al. (1998) wiesen jedoch einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen somatosensorischer Reorganisation und der Stärke des Teleskopphänomens nach.

Eine weitere wichtige Einflußgröße im Reorganisationsprozeß nach einer Amputation mit Einfluß auf den Phantomschmerz könnte der Prothesegebrauch sein. Daß nutzungsbedingte Plastizität im Motorkortex eine wichtige Rolle spielt, konnte anhand zahlreicher Studien im Kapitel 2.4.3. nachgewiesen werden. Häufig benutzte Muskelgruppen weisen dabei eine größere kortikale Repräsentation auf als weniger benutzte (z.B. Nudo et al., 1996). Des weiteren bewirkte ein motorisches Training innerhalb kürzester Zeit eine Ausdehnung der kortikalen Repräsentation des relevanten Muskels. Eindrucksvoll konnte nutzungsbedingte Plastizität anhand der Studien von Pascual-Leone et al. (1993a,b) an Braille-Lesern nachgewiesen werden (s.o.). Nichtbenutzung dagegen hatte einen gegenteiligen Effekt, wie Studien von Liepert et al. (1995) und Zanette et al. (1997) nachweisen konnten. Patienten mit einer vorübergehenden Immobilisierung aufgrund von Hand- bzw. Fußgelenksfrakturen zeigten, daß der immobilisierte Muskel im Vergleich zur intakten Seite kortikal kleiner repräsentiert war und benachbarte Muskeln mit höherer Erregbarkeit (MEPs) reagierten. Diese nutzungsabhängige Plastizität könnte auch bei Phantomschmerz eine Rolle spielen, wie Befunde von Steinbach et al. (1982) indizieren. Sie fanden, daß Patienten ohne Phantomschmerz sich durch ein hohes Ausmaß an täglicher Prothesebenutzung

auszeichneten. Zusammenfassend ist festzuhalten, daß eine Reorganisation des motorischen Kortex nach einer Amputation in Zusammenhang mit dem Phantomschmerz ist prinzipiell möglich über:

1. *Direkte SI-Verbindungen:* Dabei könnten läsionsbedingte Plastizität (nichtassoziativ und assoziativ), der Stumpfschmerz (siehe Flor et al., 1997) sowie die Verhinderung der Ausbreitung benachbarter Areale durch Prothesebenutzung (assoziativ) eine Rolle spielen. Eine Reorgansiation ist indiziert durch den Wegfall afferenter Eingänge aus den A- δ -Fasern (Birbaumer & Schmidt, 1996) und würde damit die Hypothese von Spitzer et al. (1995) stützen, wonach bei verringerten geordneten Eingängen ein erhöhtes neuronales Rauschen zu maladaptiver Reorganisation führen kann. Geordnete Eingänge (wie z.B. der Prothesegebrauch) müßten dem entgegenwirken können. SI Verbindungen zum Motorkortex und dessen Modifizierbarkeit durch SI sind in der Literatur dokumentiert (Kaneko et al., 1994; Sakamoto et al., 1987; Pascual-Leone & Torres, 1993). Als Mechanismus ist ein Zusammenspiel zwischen GABAergen, cholinergen und glutamatergen assoziativen und nichtassoziativen Reorganisationsprozessen denkbar.
2. *Direkt über Eingänge aus dem Thalamus (Thalamusplastizität):* Nach Kaas (1998) und gestützt durch Befunde von Pons et al. (1991), Florence und Kaas (1995) und Davis et al. (1998) ist es denkbar, daß die kortikale Reorganisation zumindest zum Teil Reorgansiationsprozesse auf spinaler, Hirnstamm- und thalamischer Ebene widerspiegelt.

Die Rolle unspezifischer kortikaler Reorganisation bei Phantomschmerz ist in einer Studie von Larbig et al. (1996) demonstriert worden. Patienten mit Phantomschmerz reagierten mit einer signifikant höheren kortikalen Aktivierung auf visuelle, verbale Reize (Worte neutraler und schmerzrelevanter Bedeutung) als Amputierte ohne Phantomschmerz. Die Autoren führen diese generell stärkere Verarbeitungstiefe auf einen Transfer lokaler Reorganisation über weitverbreitete und stärker assoziierte kortikale Netzwerke (Engramme) zurück. Es könnten dabei z.B. transkallosale (Calford & Tweedale, 1991) als auch intrakortikale Mechanismen von Plastizitätstransfer (z.B. von SI und Thalamus in die Assoziationskortexes oder limbische Strukturen, siehe Kapitel 2.1; 2.5.) eine Rolle spielen.

Zusammenfassend indizieren die Befunde aus der Literatur, daß die Reorganisation, die nach einer Amputation bei Patienten mit Phantomschmerz zu finden ist, wahrscheinlich nicht auf den somatosensorischen Kortex beschränkt bleibt, sondern mit einer Reihe

weiterer plastischer Veränderungen in andern Hirnbereichen, wie z.B. dem motorischen Kortex, einhergeht und im Zusammenhang damit auch weniger gut lokalisierbare, weitverbreitete kortikale Netzwerke überaktiviert.

5 Allgemeine und spezielle Fragestellungen

5.1 Allgemeine Fragestellung

Aus dem unter 4. zusammengefaßten Forschungsstand ergibt sich die Frage, ob sich bei Patienten mit Phantomschmerz die kortikalen Repräsentationen der Muskeln, die dem deafferenzierten Areal benachbart sind, ebenso wie die somatosensorischen Repräsentationen, stärker verändern bei Patienten mit Phantomschmerz. Daraus ergibt sich weiterhin die Frage, ob es bei Amputierten mit Phantomschmerz auch globalere kortikale Veränderungen (z.B. generell höhere kortikale Erregbarkeit) gibt, die bei Amputierten ohne Phantomschmerz nicht auftreten. Eine weitere Frage wäre, inwieweit nutzungsbedingte Plastizität durch den Prothesegebrauch Reorganisationsprozesse nach einer Amputation beeinflußt und damit auch den Phantomschmerz. Daraus ergeben sich die folgenden speziellen Fragestellungen

5.2 Spezielle Fragestellungen

1. Unterscheiden sich Patienten mit und ohne Phantomschmerz hinsichtlich der kortikalen Repräsentation der dem deafferenzierten Areal benachbarten Muskeln, d.h. zeigen Patienten mit Phantomschmerz eine größere motorische Reorganisation benachbarter Muskeln in das deafferenzierte Areal oder (wie in der Literatur postuliert durch Pascual-Leone et al. 1996 und Ojemann & Silbergeld, 1995) ist genau das Gegenteil der Fall?
2. Läßt sich neben einer für das somatosensorische System nachgewiesenen höheren kortikalen Erregbarkeit bei Patienten mit Phantomschmerz (Elbert et al., 1994; Reshetnyak et al., 1996) auch eine höhere Erregbarkeit im motorischen Kortex nachweisen?
3. Kann man bei Phantomschmerz von einer Veränderung unspezifischer kortikaler Aktivierungsmuster im Sinne höherer Erregbarkeit sprechen wie z.B. von Larbig et al. (1996) angenommen?
4. Inwieweit wird die Plastizität nach einer Amputation von einer nutzungsbedingten Plastizität, wie sie der Prothesegebrauch darstellt, beeinflußt, d.h. wirkt sie der somatosensorischen und/oder motorischen Reorganisation entgegen?
5. Hängt die motorische Reorganisation mit Stumpfschmerz oder dem Teleskopphänomen zusammen?

6 Methodisches Vorgehen zur Untersuchung der Fragestellungen

Für die Beantwortung der Fragen 1 und 2 sollen Muskelrepräsentationen von einem Muskel oberhalb der Amputation und einem Gesichtsmuskel in Ruhe mittels einer transkraniellen Magnetstimulation untersucht werden sowie ein steady-state Paradigma zu bewegungsinduzierten kortikalen Potentialen (bikP, nach Gerloff et al., 1997 und Kopp et al., 1998) angewandt werden. Mittels Bestimmung der P300 in einem visuellen Oddball-Paradigma soll Frage 3 beantwortet werden. Für die Beantwortung der Frage 4 soll der Stumpf- und Prothesegebrauch detailliert erfaßt und mit dem Ausmaß der somatosensorischen und motorischen Reorganisation korreliert werden. Zur Beantwortung des Zusammenhangs zwischen Reorganisation und Phantom- und Stumpfschmerz, Prothesegebrauch und dem Teleskopphänomen (Frage 4 und 5) werden mittels Interview und Fragebögen der Phantomschmerz, der Stumpfschmerz, das Ausmaß des Teleskopphänomens und das Ausmaß des Prothesegebrauchs erfaßt und mit dem Ausmaß der somatosensorischen und motorischen Reorganisation korreliert.

6.1 Studie I: Untersuchung der kortikalen Plastizität im Motorkortex mittels transkranieller Magnetstimulation und Überlagerung mit der somatosensorischen Reorganisation

6.1.1 Untersuchung der kortikalen Plastizität im Motorkortex mittels transkranieller Magnetstimulation

Im Kapitel 3.3.1 wurde gezeigt, daß sich die TMS als ein valides und reliables Instrument zur Messung der Plastizität im motorischen Kortex erwiesen hat. Dies ist es aufgrund seiner Eignung zur Replikation der somatotopen Organisation im Motorkortex und aufgrund seiner Wirkungsweise mit indirekter, transsynaptischer Erregungsauslösung. Topographische Muskelrepräsentationen, die mittels TMS bestimmt wurden, besitzen eine hohe Reproduzierbarkeit (Cohen et al., 1991). In vorangegangenen Studien zur Untersuchung der Plastizität im motorischen Kortex mittels fokaler TMS wurden die Motorschwellen, die motorevozierten Potentiale (MEPs) sowie Größe (Anzahl der aktiven Positionen) und Ort der Muskelrepräsentation (center of gravity, COG) als Indikatoren für Plastizität herangezogen.

In Anlehnung daran ergeben sich folgenden abhängige Variablen für die Bestimmung der motorischen Reorganisation mittels der transkranielle Magnetstimulation:

- Motorschwellen
- Motorevozierte Potentiale
- Verschiebung der Muskelrepräsentation (COG, OKP, laterale und mediale Grenze der Muskelrepräsentation)
- Größe der Muskelrepräsentation (Standardabweichung des COG)

6.1.2 Überlagerung motorischer und somatosensorischen Reorganisation

Für die Bestimmung der somatosensorischen Plastizität sollen somatosensorisch evozierte Potentiale (SEPs) lokalisiert und die Differenz der Euklidischen Distanzen zwischen Finger- und Lippenrepräsentation als Indikator für die kortikale Reorganisation genutzt werden (in Anlehnung an Elbert et al., 1994; Flor et al., 1995, 1998; Birbaumer et al., 1997).

Für die Bestimmung der somatosensorischen Reorganisation ergibt sich das

- Thetabogenmaß für den Unterschied in der Lokalisation der Lippenrepräsentation.

6.1.3 Hypothesen der Studie I

(1) Motorschwellen

Generell sind die Schwellen zur Aktivierung des m.biceps brachii und des m.zygomaticus als benachbarte Muskeln des deafferenzierten Handareals auf der Amputationsseite höher als auf der intakten Seite. Dies wird angenommen aufgrund früherer Befunde zur motorischen Reorganisation nach Amputation. Nach Amputation kann es zu langandauernden funktionellen und strukturellen Reorgansiation kommen. Nach vorübergehender Deafferenzierung oder Immobilisierung (Ziemann et al., 1998; Brasil-Neto et al., 1992, 1993, Liepert et al., 1995; Zanette et al., 1997) wurden keine Veränderungen in den Schwellen gefunden.

Man geht davon aus (Ziemann et al., 1998), daß Motorschwellen hauptsächlich postsynaptische neuronale Membranerregbarkeit reflektieren, die verstärkt werden kann durch Natrium-Kanal-Blocker, aber unbeeinflußt bleibt von GABAergen und glutamatergen Substanzen. Es wird weiterhin angenommen, daß Schwellenreduzierungen auf der Amputationsseite die Verstärkung kortiko-kortikaler Verbindungen involviert, da die Erregbarkeit subkortikaler Strukturen bei Amputierten unverändert ist (Fuhr et al., 1992; Brasil-Neto et al., 1992, 1993, Chen et al., 1998) Andere mögliche Mechanismen sind LTP, das NMDA-Rezeptoren involviert (Hess & Donoghue, 1994; Chen et al., 1998).

Die angenommenen Schwellenunterschiede könnten bei den Amputierten mit Phantomschmerzen akzentuierter sein aufgrund der stärkeren somatosensorischen Reorganisation, die man bei dieser Patientengruppe fand (Elbert et al., 1994; Flor et al., 1995; Reshetnyak et al., 1996; Birbaumer et al., 1997) und Befunden zur motorischen Reorganisation bei traumatisch Amputierten im Vergleich zu Phocomelien (Kew et al., 1994).

(2) Motorevozierte Potentiale (MEPs)

Generell sind die MEPs des m.biceps brachii und des m.zygomaticus auf der Amputationsseite höher als auf der intakten. Solche MEP-Veränderungen von Muskeln oberhalb der Deafferenzierung reflektieren Veränderungen in der Erregbarkeit oder in der Repräsentation dieser Muskeln auf der Ebene des Motorkortex (Brasil-Neto et al., 1992, 1993; Ridding et al., 1995; Ziemann et al., 1998). GABAerge Mechanismen werden als zugrundeliegend diskutiert.

Diese Veränderungen sind ebenfalls akzentuierter bei Amputierten mit Phantomschmerz (siehe Kew et al., 1994; Jacobs & Donoghue, 1991 sowie Befunde von Plastizität im somatosensorischen System auf der Basis GABAerger Mechanismen (Welker et al. 1991)).

(3) Größe der Muskelrepräsentation

Sie kann abgebildet werden durch die Standardabweichung des COG und die Anzahl der aktiven Positionen.

Es wird erwartet, daß die Repräsentation der Muskeln auf der Amputationsseite bei den Phantomschmerzpatienten signifikant größer ist als auf der intakten Seite. Diese

Hypothese stützt sich auf Befunde aus der Literatur (Cohen et al., 1991; Fuhr et al., 1992; Chen et al., 1998) wonach Muskeln auf der Amputationsseite signifikant von einer größeren Anzahl von Kopfpositionen ausgelöst werden konnten.

(4) Verschiebung der motorischen Repräsentation

Eine solche kann abgebildet werden mittels COG, OKP sowie der lateralen bzw. medialen Grenze der Muskelrepräsentation.

Auf lateral-medialer Ebene liegt die motorische Repräsentation (COG, OKP, lat/med Grenze) des m.biceps brachii auf der Amputationsseite signifikant lateraler als das auf der intakten Seite. Das COG des m.zygomaticus liegt signifikant medialer als auf der intakten Seite. Diese Hypothese stützt sich auf die Annahme, wonach sich nach einer Deafferenzierung benachbarte Repräsentationen auf Kosten des deafferenzierten Areal ausbreiten. Dies wurde sowohl für den somatosensorischen (Pons et al., 1991; Elbert et al., 1994; Flor et al., 1995) als auch für den motorischen Kortex im Tier- und im Humanversuch nachgewiesen (Sanes et al., 1990, Donoghue et al., 1990; Pascual-Leone et al., 1996).

Diese Veränderungen sind akzentuierter bei Amputierten mit Phantomschmerz (Flor et al., 1995; Birbaumer et al., 1997).

(5) Zusammenhang motorischer und somatosensorischer Reorganisation

Sowohl Reorganisation im primären somatosensorischen Kortex (SI) als auch Reorganisation im primären motorischen Kortex (MI) könnten gleichermaßen stärker sein bei Amputierten mit Phantomschmerz. Beide Organisationsprozesse sind eng positiv miteinander korreliert.

MI und SI sind eng miteinander verbunden und plastische Veränderungen in MI sind auslösbar durch Stimulation von SI (Sakamoto et al., 1987). Zugrundeliegende Mechanismen könnten sein der Wegfall von Hemmungen bzw. Veränderung der topographischen Repräsentation auf Hirnstammebene, Thalamus (was evtl. auch eine direkte thalamische Beeinflussung nach MI indizieren könnte)

(6) Phantomschmerz und Reorganisation im primären somatosensorischen Kortex (SI)

Zwischen der Stärke des Phantomschmerzes und dem Ausmaß der Reorganisation im primären somatosensorischen Kortex (SI) gibt es einen signifikant positiven Zusammenhang.

Flor et al. (1995, 1998), Birbaumer et al (1997) und Montoya et al. (1998) konnten einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen der Stärke des Phantomschmerzes und dem Ausmaß der kortikalen Reorganisation im primären somatosensorischen Kortex (SI) nachweisen.

(7) Phantomschmerz und Reorganisation im primären motorischen Kortex (MI)

Aufgrund der Hypothese (5) gibt es zwischen der Stärke des Phantomschmerzes und dem Ausmaß der Reorganisation im primären motorischen Kortex (MI) einen signifikant positiven Zusammenhang.

(8) Phantomschmerz und Prothesegebrauch

Die Stärke des Phantomschmerzes ist negativ korreliert mit dem Ausmaß des täglichen Prothesegebrauchs. Ausgangspunkt sind die Befunde aus der Literatur von Steinbach et al. (1982), die eine signifikant stärkere Prothesebenutzung bei Patienten ohne oder mit nur seltenen Phantomschmerzen fanden. Diese Hypothese widerspricht Befunden von Sherman & Sherman (1983), der keinen Zusammenhang zwischen Phantomschmerz und Prothesegebrauch finden konnte. Daraus ergibt sich Hypothese (9).

(9) Motorische Reorganisation und Prothesegebrauch

Das Ausmaß der motorischen Reorganisation ist negativ korreliert mit dem Ausmaß des täglichen Prothesegebrauchs. Es ist anzunehmen, daß der Prothesegebrauch eine Invasion benachbarter Areale in das deafferenzierte Areal verhindern und damit motorische Reorganisation und Phantomschmerz verhindern könnte (durch Ersetzen des Rauschens durch kontrollierten Einstrom im Sinne des Modells von Spitzer et al., 1995). Prothesegebrauch könnte einen verhaltensrelevanten Einstrom in das deafferenzierte Areal in SI und damit auch in MI bedeuten. Auf der anderen Seite wird in der Literatur postuliert, daß motorische Reorganisation mit einer Abnahme von schmerzhaften und nichtschmerzhaften Phantomempfindungen einhergeht und einer Erhöhung des

Teleskopphänomens (Pascual-Leone et al., 1996). Das Stumpfareal kann z.B. durch exzessive Bizepsbenutzung oder aber starke Stumpfschmerzen (Flor et al., 1997) ausgedehnt werden. Und in Betracht zu ziehen ist außerdem der Fakt, daß nicht alle Arten von Phantomschmerz überhaupt peripher modifizierbar sind (Birbaumer et al., 1997).

(10) Stärke des Teleskopphänomens und somatosensorische Reorganisation

Zwischen der Stärke des Teleskopphänomens und dem Ausmaß der Reorganisation im primären somatosensorischen Kortex (SI) gibt es einen signifikant positiven Zusammenhang. Flor et al. (1998) und Montoya et al. (1998) konnten nachweisen, daß es zwischen der Stärke des Teleskopphänomens und dem Ausmaß der kortikalen Reorganisation im primären somatosensorischen Kortex (SI) einen signifikant positiven Zusammenhang gibt. Damit widerspricht diese Hypothese der Annahme von Katz et al. (1992), wonach es zwischen beiden Variablen einen negativen Zusammenhang gibt.

(11) Stärke des Teleskopphänomens und motorische Reorganisation

Zwischen der Stärke des Teleskopphänomens und der Reorganisation im primären motorischen Kortex (MI) gibt es einen signifikant positiven Zusammenhang..

Pascual-Leone et al. (1996) fanden, daß eine vollständige motorische Reorganisation mit einem vollständigen Hinwandern der Phantomhand an den Stumpf einhergeht.

(12) Stumpfschmerz und somatosensorische Reorganisation:

Zwischen der Stärke des Stumpfschmerzes und dem Ausmaß der Reorganisation im primären somatosensorischen Kortex (SI) gibt es keinen signifikanten Zusammenhang.

Obwohl Montoya et al. (1998) in Übereinstimmung mit Annahmen von Sherman et al. (1992) einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Stärke des Phantomschmerzes und der Stärke des Stumpfschmerzes fanden, konnten Birbaumer et al. (1997) nachweisen, daß nicht jede Form von Phantomschmerz peripheren Einflüssen unterliegt und somit mit der Reorganisation zusammenhängt. So konnten z.B. Flor et al. (1995) keinen Zusammenhang zwischen somatosensorischer Reorganisation und Stumpfschmerz finden. Jedoch fanden Flor et al. (1997) eine größere Ausbreitung des Schmerzgebietes bei

chronischen Schmerzpatienten.

(13) Stumpfschmerz und motorische Reorganisation

Zwischen der Stärke des Stumpfschmerzes und dem Ausmaß der Reorganisation im primären motorischen Kortex (MI) gibt es einen signifikant positiven Zusammenhang.

Sherman et al. (1992) fanden in einer Reihe von Studien, daß Phantom- und Stumpfschmerz mit einer Erhöhung der Stumpf-Muskelspannung einhergehen können. Diese schmerzhaften Konditionen könnten über afferente sensorische Eingänge aus den Muskelspindeln Reorganisation im motorischen Kortex (Ausdehnung des Stumpfareals) bewirken (im Sinne der Befunde von Flor et al., 1997 an chronischen Schmerzpatienten, die ein).

6.1.4 Stichprobe

Insgesamt wurden 10 Armamputierte (5 mit, 5 ohne Phantomschmerz) untersucht. Das mittlere Alter der Stichprobe war 43,70 Jahre (SD = 16,87; 23-77 Jahre). Die Amputation lag im Mittel 16,40 Jahre zurück (SD = 14,11; 5-53 Jahre), das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Amputation war 27,30 Jahre (SD = 14,07; 2-52 Jahre). Insgesamt nahmen 1 Frau (Alter = 43 Jahre) und 9 Männer (Alter M = 43,78 Jahre; SD = 17,89 Jahre) an der Untersuchung teil. Alle Probanden gaben eine schriftliche Einverständniserklärung vor Beginn der Untersuchung ab. Detaillierte demographische und klinische Daten zur Stichprobe sind in Tabelle 6.1.1. und 6.1.2. zusammengestellt.

Tabelle 6.1.1 Demographische und klinische Informationen zur Stichprobe

| Vpn | Alter | Geschl. | Amp.- seite | Händig- keit vor Amp. | Grund der Amputation | Präamp. Schmerz | Phantom schmerz | Phantom empf. | Stumpf- schmerz | Stumpf empf. | Teleskop phän. | Prothese |
|-----|-------|---------|----------------|--------------------------------|-------------------------|--------------------|--------------------|------------------|--------------------|-----------------|-------------------|----------|
| 5 | 43 | W | L | R | Unfall | Ja | Ja | Ja | Nein | Nein | Ja | Nein |
| 6 | 61 | M | R | R | Unfall | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Nein | Ja |
| 7 | 39 | M | R | R | Unfall | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja | Ja |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|----|---|---|---|-------------|------|------|------|------|------|------|------|
| 10 | 38 | M | L | R | Unfall | Nein | Ja | Ja | Nein | Nein | Ja | Nein |
| 12 | 77 | M | R | R | Kriegsverl. | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja | Nein | Ja |
| 1 | 25 | M | R | R | Unfall | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja | Ja | Ja |
| 11 | 34 | M | L | R | Unfall | Nein | Nein | Ja | Nein | Ja | Ja | Nein |
| 14 | 39 | M | R | R | Unfall | Nein | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja |
| 16 | 23 | M | R | R | Unfall | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| 17 | 58 | M | R | R | Unfall | Ja | Nein | Ja | Nein | ja | Nein | Ja |

6.1.5 Prozedur der Datengewinnung

Die Untersuchung zur motorischen Reorganisation (TMS) wurde an einem Tag durchgeführt. Im ersten Teil der Untersuchung fand ein ausführliches diagnostisches Interview zu den schmerzhaften und nichtschmerzhaften Phantom- und Stumpfempfindungen sowie dem Ausmaß des Prothese- und Stumpfgebrauchs statt. Im zweiten Teil wurden die Muskelrepräsentationen des Gesichts- und Oberarmmuskels mittels TMS bestimmt. Die Messung der Reorganisation im somatosensorischen Kortex beinhaltete die Messung somatosensorischer Potentiale und die Überlagerung dieser mit der

Tabelle 6.1.2 Mittelwerte und Standardabweichungen für die demographischen und klinischen Daten der Amputierten mit und ohne Phantomschmerz

| | Amputierte mit Phantomschmerz (N=5) | | Amputierte ohne Phantomschmerz (N=5) | | t | df | p |
|---------------------------------------|---|---------|--|---------|------|----|------|
| | M (SD) | | M (SD) | | | | |
| Alter (in Jahren) | 51.60 | (16.96) | 35.80 | (14.02) | 1.61 | 8 | .147 |
| Dauer der Amputation (in Jahren) | 19.60 | (19.50) | 13.20 | (6.50) | .70 | 8 | .506 |
| Alter zum Zeitpunkt der Amputation | 32.00 | (7.38) | 22.60 | (18.33) | 1.06 | 8 | .318 |

(in Jahren)

| | | | | | | | |
|-------------|--------------|---------|--------------|--------|-------|---|------|
| Stumpflänge | 40.30 | (18.62) | 54.90 | (6.16) | -1.66 | 8 | .158 |
|-------------|--------------|---------|--------------|--------|-------|---|------|

(in cm vom
Schlüsselbein)

Präamputativer Schmerz

| | | | | | | | |
|-----|-------------|--------|-------------|--------|------|------|------|
| SES | 0.85 | (1.32) | 0.02 | (0.02) | 1.41 | 4.00 | .230 |
|-----|-------------|--------|-------------|--------|------|------|------|

Phantomschmerzstärke

| | | | | | | | |
|-------|-------------|--------|-------------|--------|------|------|---------------|
| MPI-D | 3.34 | (1.04) | 0.00 | (0.00) | 7.21 | 4.00 | .002** |
|-------|-------------|--------|-------------|--------|------|------|---------------|

| | | | | | | | |
|-----|-------------|--------|-------------|--------|------|---|-------------------|
| SES | 1.31 | (0.38) | 0.00 | (0.00) | 7.66 | 8 | <.001** |
|-----|-------------|--------|-------------|--------|------|---|-------------------|

| | | | | | | | |
|-----|--------------|---------|-------------|--------|------|---|-------------------|
| VAS | 59.40 | (21.14) | 0.00 | (0.00) | 6.28 | 8 | <.001** |
|-----|--------------|---------|-------------|--------|------|---|-------------------|

Stumpfschmerzstärke

| | | | | | | | |
|-------|-------------|--------|-------------|--------|------|------|-------------------|
| MPI-D | 1.54 | (1.85) | 0.00 | (0.00) | 1.87 | 4.00 | .136 ⁺ |
|-------|-------------|--------|-------------|--------|------|------|-------------------|

| | | | | | | | |
|-----|-------------|--------|-------------|--------|-----|---|------|
| SES | 0.15 | (0.33) | 0.02 | (0.05) | .84 | 8 | .424 |
|-----|-------------|--------|-------------|--------|-----|---|------|

| | | | | | | | |
|-----|-------------|---------|-------------|--------|-----|---|------|
| VAS | 6.80 | (15.21) | 4.40 | (9.84) | .30 | 8 | .775 |
|-----|-------------|---------|-------------|--------|-----|---|------|

Stärke der nicht-
schmerzhaften Phantom-
empfindungen (VAS)

| | | | | | | | |
|--|--------------|---------|--------------|---------|-------|---|------|
| | 28.00 | (26.80) | 48.40 | (35.26) | -1.03 | 8 | .333 |
|--|--------------|---------|--------------|---------|-------|---|------|

Stärke der nicht-
schmerzhaften Stumpf-
empfindungen (VAS)

| | | | | | | | |
|--|--------------|---------|--------------|--------|-------|---|------|
| | 13.00 | (29.07) | 35.20 | (2.89) | -1.21 | 8 | .260 |
|--|--------------|---------|--------------|--------|-------|---|------|

Stärke des Teleskop-
phänomens (Prozent)

| | | | | | | | |
|--|--------------|---------|--------------|---------|------|---|------|
| | 15.67 | (21.37) | 38.51 | (48.26) | -.68 | 8 | .518 |
|--|--------------|---------|--------------|---------|------|---|------|

Gewichtete Dauer der
Prothesebenutzung

| | | | | | | | |
|--|---------------|----------|---------------|---------|------|---|------|
| | 384.80 | (544.69) | 118.40 | (82.19) | 1.08 | 8 | .311 |
|--|---------------|----------|---------------|---------|------|---|------|

(Monate)

Tägliche Häufigkeit der
Prothesebenutzung (0-4)

| | | | | | | | |
|--|-------------|--------|-------------|--------|------|---|------|
| | 1.80 | (1.79) | 2.60 | (1.67) | -.73 | 8 | .486 |
|--|-------------|--------|-------------|--------|------|---|------|

Gewichtete alltägliche
Prothesebenutzung

| | | | | | | | |
|--|--------------|---------|--------------|---------|-------|------|------|
| | 10.50 | (10.95) | 28.65 | (28.25) | -1.34 | 5.16 | .236 |
|--|--------------|---------|--------------|---------|-------|------|------|

Stärke der Übernahme
von Funktionen durch den
intakten Arm

| | | | | | | | |
|--|--------------|---------|--------------|---------|------|---|------|
| | 92.00 | (13.47) | 68.60 | (31.56) | 1.37 | 7 | .213 |
|--|--------------|---------|--------------|---------|------|---|------|

*** p < .001; **p < .01; * p < .05; (*) p < .10; α = .05 (zweiseitig)

Magnetresonanztomographie. Diese Prozedur wurde innerhalb der Tübinger Arbeitsgruppe an einem gesonderten Untersuchungstag durchgeführt.

6.1.5.1 Die Erfassung von schmerzhaften und nichtschmerzhaften Phantom- und Stumpfempfindungen sowie des Prothesegebrauchs

6.1.5.1.1 Die Erfassung von Phantomempfindungen und Phantomschmerzen

Dauer, Stärke und Häufigkeit schmerzhafter und nichtschmerzhafter Phantom- und Stumpfempfindungen wurden mittels eines standardisierten Interviews zu Phantomschmerz, Stumpfschmerz, nichtschmerzhaften Phantomempfindungen und nichtschmerzhaften Stumpfempfindungen (Flor et al., 1993) und der deutschen Version des West Haven Yale Multidimensional Pain Inventory (MPI-D; Kerns et al., 1985; Flor et al., 1990), die modifiziert wurde, um Phantomschmerz und Stumpfschmerz getrennt voneinander einzustufen (Flor et al., 1995), untersucht.

Multidimensional Pain Inventory-Deutsche Version modifiziert für Phantomschmerz (MPI-D; Flor et al., 1990)

Bei diesem Fragebogen handelt es sich um die deutsche Version des West Haven Yale Multidimensional Pain Inventory (WHYMPI; Kerns et al., 1985; siehe Kapitel 3.1 und Anhang 2). Sie entspricht in ihrer Faktorenstruktur der englischen Originalfassung.

Für diese Untersuchung wurde lediglich der erste Teil des Fragebogens verwendet. Er erfaßt mit 22 Items Informationen zu den Skalen Schmerzstärke, Beeinträchtigung durch den Schmerz, affektive Verstimmung, Lebenskontrolle und soziale Unterstützung. Die Items sind jeweils 7-stufig mit 0 = gar nicht und 6 = trifft genau zu und wurde jeweils einmal für den Phantom- und einmal für den Stumpfschmerz beantwortet, wobei gegenüber der Originalversion jeweils das Wort „Schmerz“ durch das Wort „Phantomschmerz“ bzw. „Stumpfschmerz“ ersetzt wurde. Entsprechend der Hypothese war für die Beantwortung der Fragestellung dieser Untersuchung in erster Linie die Schmerzstärke interessant und ging in die weitere Auswertung ein. Die unten aufgeführten Reliabilitäts- und Validitätsmaße sind demzufolge für die Unterskala „Schmerzstärke“ ermittelt worden. Für die Stärke des Phantomschmerzes, ermittelt mit dem MPI-D, lag die

interne Konsistenz (ermittelt an $N = 17$ Amputierten mittels Cronbach's Alpha) bei $\alpha = .97$, für die Stärke des Stumpfschmerzes betrug sie $\alpha = .89$. Die Test-Retestreliabilität für die Stärke des Phantomschmerzes war mit $r = .82$ ($N = 6$; $p = .04$) signifikant, für die Stärke des Stumpfschmerzes war sie jedoch nur tendenziell hoch ($r = .73$; $N = 6$; $p = .09$). Die Überprüfung der Validität des Schmerzstärkekonstrukts des MPI-D mit einer Visuellen Analogskala, auf der die Schmerzstärke angegeben wurde (VAS; siehe Kapitel 3.1.) und dem Gesamtwert der Schmerzempfindungsskala (SES; Geissner & Jungnitsch, 1992; siehe Kapitel 3.1.) ergab hochsignifikante Korrelationen (Phantomschmerz: MPI und VAS: $r = .84$; $N = 17$; $p = .001$; MPI und SES: $r = .85$; $N = 17$; $p = .001$; Stumpfschmerz: MPI und VAS: $r = .90$; $N = 12$; $p = .001$; MPI und SES: $r = .88$; $N = 12$; $p = .001$)

Damit erweist sich der für Phantom- und Stumpfschmerz modifizierte MPI-D als ausreichend valide und reliable zur Messung dieser Phänomene.

Interview zu Phantomschmerz, Stumpfschmerz, nichtschmerzhaften Phantomempfindungen und nichtschmerzhaften Stumpfempfindungen (Flor et al., 1993)

Das Interview zu Phantomschmerz, Stumpfschmerz, nichtschmerzhaften Phantomempfindungen und nichtschmerzhaften Stumpfempfindungen (Flor et al., 1993) ist ein halbstandardisiertes Instrument und dient sowohl der Erfassung von Informationen die Amputation betreffend (Ursache, Zeitpunkt, Ort, Qualität und Ausmaß) als auch der Erfassung des präamputativen Schmerzes, des Phantomschmerzes und Stumpfschmerzes, der nichtschmerzhaften Phantom- und Stumpfempfindungen (jeweils bezogen auf den Zeitraum direkt nach der Amputation und auf die Gegenwart) sowie der Erfassung spezieller Phantomempfindungen (wie z.B. des Teleskopphänomens, bestimmte Position des Phantoms). Ort und Form der jeweiligen Empfindung werden in einem Körperschema eingezeichnet (siehe Anhang 1). Die Phänomene werden auf vielfältige Weise sowohl qualitativ als auch quantitativ erfragt. Für die empirische Weiterverarbeitung der gewonnenen Informationen sind insbesondere die quantitativen Beschreibungen von Interesse. Dazu gehören zum einen Visuelle Analogskalen (VAS; siehe Kapitel 3.1) zur Erfassung der Stärke des jeweiligen Phänomens. Die Test-Retestreliabilität, die bislang nur an einer sehr kleinen Stichprobe ermittelt werden konnte, der VAS lag für die Bestimmung der Stärke des Phantomschmerzes bei $r = .94$ ($N = 6$; $p = .01$), für die Stärke des Stumpfschmerzes bei $r = .77$ ($N = 6$; $p = .07$), für die Stärke der nichtschmerzhaften Phantomempfindungen bei $r = .82$ ($N = 6$; $p = .04$), sowie für die Stärke der

nichtschmerzhaften Stumpfempfindungen bei $r = -.31$ ($N = 6$; $p = .55$). Damit erwiesen sie sich am reliabelsten für die Erfassung von Phantomphänomenen.

Zum anderen basiert die Beschreibung der Schmerzempfindung im Phantomschmerzinterview auf einer modifizierten Version der Schmerzempfindungsskala (SES, Geissner et al., 1991; siehe Kapitel 3.1.). Diese Schmerzempfindungsskala enthält Adjektive, die sensorische und affektive Komponenten der Schmerzempfindung erfassen (wie z.B. grausam, stechend). Für jedes Item (z.B. „Ich empfinde meine Schmerzen als quälend“) muß der Patient auf einer vierstufigen Skala einschätzen, inwieweit dies zutrifft (trifft gar nicht zu - trifft genau zu). Gegenüber der Originalversion wurde die Wertigkeit der Antwortmöglichkeiten dahingehend modifiziert, daß z.B. die Antwort „trifft nicht zu“ den Wert „null“ erhält. Des weiteren wurde „ich empfinde“ für die retrospektiven Fragen mit dem Präteritum „ich empfand“ ersetzt. Außerdem wurde für die Beschreibung der Phantom- und Stumpfschmerzen spezifische Items ergänzt. Die Überprüfung der Gütekriterien (Wiedemuth-Catrinescu, 1996) dieser modifizierten Version ergab für den Phantomschmerz eine hohe interne Konsistenz ($\alpha = .96$), eine hohe Split-half-Reliabilität ($r = .97$) aber geringe Test-Retestreliabilität ($r = .66$; $N = 6$; $p = .16$). Dies ist erklärbar, wenn der Schmerz nur episodisch auftritt, wie bei einigen Phantomschmerzpatienten (siehe Kapitel 1.1. und 1.2.). Für den Stumpfschmerz waren sowohl die interne Konsistenz ($\alpha = .91$) als auch die Split-half-Reliabilität ($r = .88$) relativ hoch, jedoch die Test-Retestreliabilität recht gering ($r = .46$; $N = 6$; $p = .35$). Die Überprüfung der Validität der Phantomschmerz-SES erfolgte durch die Korrelation jeweils mit dem MPI-Wert ($r = .85$; $N = 17$; $p = .001$) und der VAS ($r = .93$; $N = 17$; $p = .001$) als Außenkriterium und läßt damit auf eine hohe Validität schließen. Das gleiche gilt für die Stumpfschmerz-SES. Hier wurde ebenfalls eine Korrelation jeweils mit dem MPI-Wert ($r = .88$; $N = 12$; $p = .001$) und der VAS ($r = .97$; $N = 12$; $p = .001$) als Außenkriterium durchgeführt.

Die Erfassung nichtschmerzhafter Phantom- und Stumpfempfindungen erfolgte durch 13 bzw. 5 Items (z.B. Ich fühlte Jucken, Druck, Länge, Kälte etc.). Die nichtschmerzhaften Empfindungen wurden auf neunstufigen Schätzskalen hinsichtlich ihrer Häufigkeit (0-8, nie-ständig) und auf vierstufigen Schätzskalen hinsichtlich ihrer Intensität (0-3, gar nicht-extrem stark) erfaßt. Die Split-half-Reliabilität für die Schätzskalen zur Erfassung von Intensität und Häufigkeit nichtschmerzhafter Phänomene lag bei $r = .73$ für die Intensität der Stumpfempfindungen und bei $r = .92$ für die Häufigkeit von Stumpfempfindungen. Für die Intensität der Phantomempfindungen lag sie bei $r = .78$ und für die Häufigkeit von

Phantomempfindungen bei $r = .83$. Die interne Konsistenz dieser 4 Skalen lag für die Phantomempfindungen bei $\alpha = .77$ und $\alpha = .78$ und für die Stumpfeempfindungen bei $\alpha = .50$ und $\alpha = .52$ und erzielte damit bessere Reliabilitäten der Maße für die Phantomphänomene gegenüber den Stumpfphänomenen. Für die Überprüfung der Validität der Maße 'Häufigkeit' und 'Intensität' der nichtschmerzhaften Empfindung wurde die beiden Maße sowohl miteinander als auch jeweils mit der VAS korreliert. Dies ergab für die Interkorrelation der Häufigkeit und Intensität nichtschmerzhafter Phantomempfindungen $r = .91$ ($N = 19$; $p = .001$), für die Korrelation von Häufigkeit und VAS $r = .71$ ($N = 19$; $p = .01$), und für die Korrelation von Intensität und VAS $r = .62$ ($N = 19$; $p = .04$). Für die Interkorrelation der Häufigkeit und Intensität nichtschmerzhafter Stumpfeempfindungen ergab sich $r = .74$ ($N = 19$; $p = .009$), für die Korrelation von Häufigkeit und VAS $r = .77$ ($N = 19$; $p = .006$), und für die Korrelation von Intensität und VAS $r = .96$ ($N = 19$; $p = .001$).

Zusammenfassend kann man davon ausgehen, daß das Interview insbesondere für die Erfassung von Phantomphänomenen ausreichend valide und reliabel ist.

6.1.5.2 Die Erfassung des Stumpf- und Prothesegebrauchs

Der Prothese- und Stumpfgebrauch wurde mittels eines Fragebogens zum Prothese- und Stumpfgebrauch (Flor, Karl & Grüsser, 1995; siehe Anhang 3) erfaßt. Er erfaßt Art (kosmetische Prothese, zugbetätigte Prothese, myelektrische Prothese, Hybridprothese, Sauerbruch-Prothese) und Dauer des Prothesegebrauchs in Monaten sowie, inwieweit die Prothese im täglichen Leben für verschiedene Aktivitäten benutzt wird. Er erfaßt außerdem, in welchem Ausmaß der intakte Arm Funktionen des amputierten Armes übernommen, inwieweit der Prothesegebrauch die nichtschmerzhaften und schmerzhaften Phantom- und Stumpfeempfindungen beeinflusst und inwieweit die Prothese den Stumpf stimuliert. Die Erfassung dieser Informationen erfolgt überwiegend quantitativ mittels Visueller Analogskalen (VAS) oder mehrstufiger Subjektive Einschätzungenkalen. Die Erfassung des Prothesegebrauchs im täglichen Leben für verschiedene Aktivitäten erfolgt in 3 Skalen (Alltag und Hygiene, Haushalt, Berufstätigkeit), die jeweils das Ausmaß auf einer VAS erfassen und außerdem, ob die Prothese dabei der Unterstützung dient oder für grobe bzw. feine Bewegungen herangezogen wird. Die Erfassung der Funktionsübernahme durch den intakten Arm erfolgt einmal gesamt auf einer VAS und dann aktivitätsspezifisch

auf den 3 Skalen (Alltag und Hygiene; Haushalt, Berufstätigkeit), die jeweils das Ausmaß auf einer VAS erfassen. Das Ausmaß der Stumpfstimulation durch die Prothese wird ebenfalls mittels VAS erfaßt und enthält Items wie „Ich spüre Jucken“. Die Stumpfbenutzung wird mit einem dichotomen Item erfaßt (ja/nein).

Die Test-Retestreliabilität für die Dauer des Prothesegebrauchs lag bei $r = .79$ ($N = 5$; $p = .111$), für das Ausmaß des täglichen Prothesegebrauchs bei $r = .79$ ($N = 5$; $p = .111$), für die Funktionsübernahme im Alltag bei $r = .72$ ($N = 5$; $p = .172$), und für das Ausmaß der Stimulation durch die Prothese bei $r = 1$ ($N = 5$; $p < .001$). Die interne Konsistenz für das Ausmaß des täglichen Prothesegebrauchs gesamt lag bei $\alpha = .96$ (bei Gewichtung sogar bei .98), für das Ausmaß des täglichen Prothesegebrauchs „Alltag und Hygiene“ bei $\alpha = .97$ (bei Gewichtung bei .96), für das Ausmaß des täglichen Prothesegebrauchs „Hausarbeit“ bei $\alpha = .85$ (bei Gewichtung sogar bei .91), für das Ausmaß des täglichen Prothesegebrauchs „Berufstätigkeit“ bei $\alpha = .93$ (bei Gewichtung sogar bei .96). Für die Funktionsübernahme gesamt lag sie bei $\alpha = .93$, für die Funktionsübernahme im Alltag „Alltag und Hygiene“ bei $\alpha = .92$, für die Funktionsübernahme im Alltag „Hausarbeit“ bei $\alpha = .74$, für die Funktionsübernahme im Alltag „Berufstätigkeit“ bei $\alpha = .95$. Die Validität konnte nur durch die Korrelation der fünfstufigen Schätzskala (von 0-4) zum Ausmaß der täglichen Prothesebenutzung und dem gewichteten Gesamtwert der täglichen Prothesebenutzung bestimmt werden und lag bei $r = .756$ ($N = 24$; $p < .001$). In Ermangelung eines „richtigen“ Außenkriteriums wurde die Validität nicht weiter bestimmt. Auch der Prothesefragebogen erwies sich als ausreichend reliable und valide. Im Anhang 5 sind die Daten zur Reliabilität und Validität tabellarisch dargestellt.

6.1.5.3 Die Bestimmung der Topographie der motorischen Hand- und Gesichtsmuskelrepräsentationen mittels transkranieller Magnetstimulation

Die fokale transkranielle Magnetstimulation wurde durchgeführt mit einem Magnetstimulator der Firma Dantec und einer achtförmigen Spule (MC B70, 35 kT/s, active pulse width 51 μ s, peak-B-field = 1.1 Tesla). Jeder Ring der Spule hatte einen Durchmesser von 8 cm. Diese Spule, die relativ fokale Stimuli erzeugt (Cohen et al., 1990), wurde so positioniert, daß die Richtung der induzierten Ströme perpendicular zum sulcus centralis war (Werhahn, Fong, Meyer, Priori, Rothwell, Day & Thompson, 1994).

Die Position auf der Kopfhaut, von wo aus die größte peak-to-peak MEP Amplitude im entsprechenden Muskel ausgelöst werden konnte, wurde als optimale Kopfposition für jeden Muskel definiert. Danach wurde die Motorschwelle an dieser Position für jeden der Muskeln bestimmt (m.biceps brachii und m.zygomaticus). Bei der Motorschwelle handelt es sich um die geringste Stimulusintensität, die in der Lage ist, ein MEP von wenigstens 50 μ v peak-to-peak Amplitude bei wenigstens 5 von 10 Versuchen auszulösen. Für jeden Muskel wurde dann seine Repräsentation ermittelt, indem einzelne transkranielle Reize mit 120% der Motorschwelle des Patienten für diesen Muskel verabreicht wurden (Pascual-Leone et al., 1993). Die Intervalle zwischen den Reizen waren wenigstens 5 Sekunden. Jede Kopfposition wurde dreimal stimuliert. Das EMG wurde mittels Oberflächen Elektroden vom ersten kompletten Muskel oberhalb des Stumpfes (m.biceps oder m.deltoideus entsprechend der Höhe der Amputation) abgeleitet, mit Neuroscan-Verstärkern (Synamps, Bandpass 10 Hz to 2000 kHz) verstärkt und zur weiteren Analyse gespeichert. Ein 7 x 9 cm Netz von Positionen mit Cz als Referenz wurde auf jeder Hemisphäre stimuliert (siehe Anhang 10).

Bei 2 Patienten der Stichprobe (1 mit, einer ohne Phantomschmerz) wurde zusätzlich eine modifizierte Prozedur der TMS angewendet. Bei diesen wurden die magnetischen Reize mit einem Cadwell high speed stimulator (Pro#4) und einer fokaleren achtförmigen Spule (6 cm Durchmesser) verabreicht. Die Stimulusintensitäten waren auf 110% der Motorschwelle gesetzt, das Netz stimulierter Positionen von 7x9 auf 9x14 cm erweitert und die Anzahl der Stimuli pro Ort auf 10 erhöht. Die Gesichtsmuskelableitungen erfolgten vom weniger bilateral repräsentierten m.depressor labii inferioris (DLI) anstelle des m.zygomaticus (Meyer et al., 1994). Optimale Kopfposition und Motorschwelle wurden wie oben definiert.

6.1.5.4 Messung der somatosensorisch evozierten Potentiale

Bei 6 Patienten der Stichprobe (3 mit, 3 ohne Phantomschmerz) wurden somatosensorisch evozierte Potentiale mittels Überlagerung von EEG und MRT auf ihre kortikalen Erregungsquellen untersucht (Quellenlokalisation). Leichte Oberflächen-Druckreize wurden an den folgenden 4 Orten verabreicht: Daumen und kleiner Finger der intakten Hand, Unterlippe im Bereich des Mundwinkels auf der intakten und der amputierten Seite.

An jeder Position erhielten die Patienten 1000 pneumatische Reize (Elbert et al., 1994; Yang, Gallen, Schwartz, Bloom, Ramachandran & Cobb, 1994; Flor et al., 1995). Die Blöcke von jeweils 1000 Stimuli mit einer Dauer von 50 ms wurden in randomisierter Reihenfolge an den vier Orten verabreicht mit einem Interstimulus-Intervall von etwa 705 ms. Somatosensorisch evozierte Potentiale (SEPs) wurden von 60 Elektrodenpositionen abgeleitet, die in einer 6 x 10 Matrix im Abstand von 3 cm mit Cz in der Mitte auf einer Kappe befestigt waren (Electrocap, ECI). Als Referenz wurden die verbundenen Ohrklappen genutzt. Alle Signale wurden mit einer Abtastrate von 1000 Hz und einem Bandpaß von 0.1 bis 200 Hz aufgezeichnet. 64-Kanal-Synamps-Verstärker wurden genutzt.

6.1.6 Prozedur der Datenanalyse

6.1.6.1 Analyse der psychometrischen Instrumente

Berechnung des Teleskopings: Die Stärke des Teleskopphänomens wurde in Prozent angegeben und mit Bezug zu Stumpflänge und Länge des intakten Armes berechnet. Dazu wurde zunächst die Differenz zwischen der Länge des intakten Armes und des Stumpfes gebildet. Diese wurde 100% gesetzt, da es sich, wenn das Phantomglied komplett in den Stumpf geschrumpft ist, um ein komplettes, ein 100%-iges Teleskop handelt. Der Prozentsatz der Differenz zwischen der Länge des intakten Armes und des Teleskops wurde dann mit Bezug auf diese 100% bestimmt.

Analyse des Stumpf-und Prothesegebrauchs: Das Ausmaß der Prothesebenutzung wurde auf zwei Arten bestimmt: erstens, indem ein gewichteter Wert aus der Art der Prothese (kosmetisch, mechanisch, myoelektrisch) und der Zeit, seit der der Patient die Prothese trägt, berechnet wurde. Wenn mehr als eine Prothese genutzt wurden, wurden die Werte addiert. Zweitens wurde ein gewichteter Wert aus dem Prozentsatz der Zeit, in der die Patienten die Prothese für bestimmte tägliche Aktivitäten benutzen und, ob sie sie dabei zur Unterstützung, für grobe bzw. für feine Bewegungen benutzen, berechnet. Das Ausmaß der Funktionsübernahme durch den intakten Arm wurde mittels einer visuellen Analogskala bestimmt. Außerdem wurden die Patienten befragt, ob sie ihren Stumpf auch für tägliche Aktivitäten benutzen.

6.1.6.2 Analyse der motor-evozierten Potentiale (MEPs), der somatosensorisch evozierten Potentiale und Überlagerung motorischer und somatosensorischer Repräsentationen

6.1.6.2.1 Datenreduktion

Datenanalyse für TMS: In der ersten Untersuchung wurden die MEPs baseline-korrigiert, rektifiziert und pro Ort (3 Epochen) gemittelt. Danach wurden die Höhe der MEPs ermittelt einmal als baseline-to peak Peak und einmal als mittlere Fläche unter der Kurve in einem bestimmten Zeitfenster. Für den m.bizeps brachii wurde die MEP-Amplitude bzw. mittlere Fläche in einem Zeitfenster von 15–45 ms nach dem Reiz bestimmt. Für den Gesichtsmuskel (m.zygomaticus bzw. m.depressor labii) erfolgte die Bestimmung in einem Zeitfenster von 14-35 ms bestimmt.

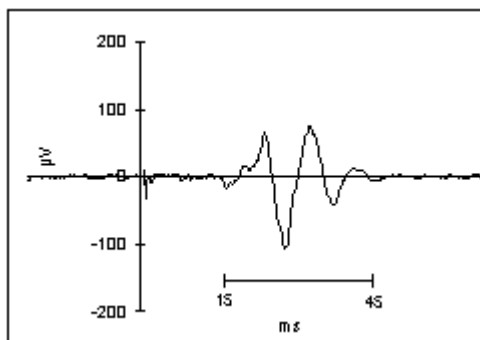


Abbildung 4 MEP-Rohsignal vom Bizeps. Die Amplitudenbestimmung erfolgte im eingezeichneten Zeitfenster von 15-45 ms

Für den Gesichtsmuskel (m.zygomaticus bzw. m.depressor labii) erfolgte die Bestimmung in einem Zeitfenster von 14-35 ms.

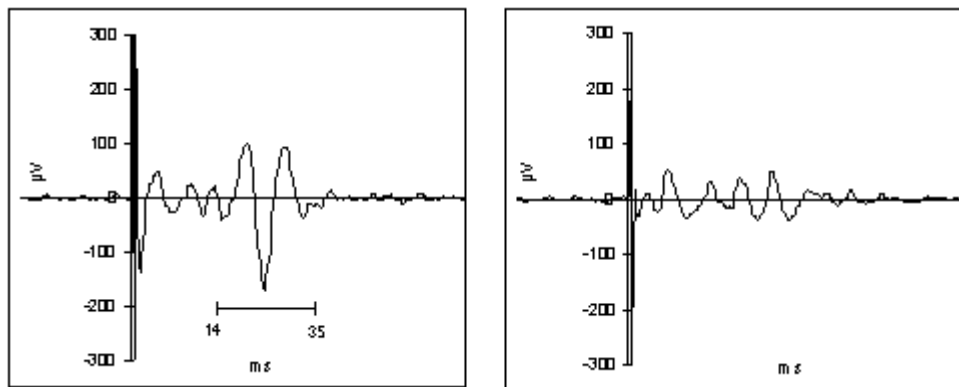


Abbildung 5 Bilateral abgeleitetes MEP-Rohsignal vom Gesichtsmuskel (m.zygomaticus, m.depressor labii inferioris). Links ist das Signal kontralateral zur stimulierten Hemisphäre abgebildet. Im rechten Diagramm wird das Ausmaß der bilateralen Aktivierung der Gesicht

Zur Bestimmung und Darstellung der Muskelrepräsentation wurde die höchste MEP-Amplitude (die gewöhnlich an der optimalen Kopfposition (OKP) auftrat) 100 % gesetzt und die MEP-Amplituden an den übrigen Kopfpositionen wurden als Prozentsatz dieser maximalen Reaktion ausgedrückt. MEP-Amplituden, die geringer als 25 % der Maximalantwort waren, wurden von der Darstellung ausgeschlossen. Bei den Patienten, die ein zweites mal untersucht wurden, wurden die MEPs baseline-korrigiert. Danach wurde bei jeder Epoche die peak-to-peak-Amplitude bestimmt und diese dann über alle Reize pro Ort (10 Epochen) gemittelt. Die Repräsentationen wurden wie oben beschrieben ermittelt. Der Schwerpunkt der jeweiligen Muskelrepräsentation (center of gravity, COG), einer amplitudengewichteten repräsentativen Position der Muskelrepräsentation, wurde nach Wassermann et al. (1992) berechnet. Die koronale Koordinate des COG wird in zwei Schritten berechnet: Erstens werden die Produkte aus der koronalen Koordinate jeder Position (Abstand zu Cz in cm) und der jeweiligen MEP-Amplitude gebildet. Zweitens wird die Summe aus diesen Werten gebildet. Die saggitale Koordinate wird analog gebildet. Das COG ist gewöhnlich lateraler für distale Handmuskeln and medialer für Muskeln des Unter-und Oberarms.

| | | |
|---|---|---|
| $X_{COG} = \sum_{i=1}^n x_i \cdot \phi_i$ | $Y_{COG} = \sum_{i=1}^n y_i \cdot \phi_i$ | X: Koronale Koordinate des COG Y: Saggitale Koordinate des COG ϕ_i : Amplitude i=Position |
|---|---|---|

Die Berechnung des COG erlaubt die Identifizierung geringer mediolateraler

Verschiebungen der kortikalen Repräsentation (Cohen et al., 1996). Zusätzlich wurde die lateral-mediale Distanz der optimalen Kopfposition von Cz für jede Muskelrepräsentation bestimmt. Des weiteren wurde der Abstand der lateralen und der medialen Grenze der Muskelrepräsentation von Cz bestimmt.

Quellenlokalisation der somatosensorisch evozierten Potentiale: Epochen, die in irgendeinem Kanal ein Signal höher als 200 μV aufwiesen wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen (Median-Ablehnungsrate: 11.2 %). Augenbewegungsartefakte, die mittels vertikaler und horizontalen EOG ermittelt wurden, wurden mittels des Algorithmus der Neuroscan-Software korrigiert (Semlitsch et al. 1986).

Die SEPs wurden off-line gefiltert mit einem Tiefpaß (low-frequency cut-off (8 Hz)) und dann zu einer common average reference transformiert. Für jedes somatosensorisch evozierte Potential wurde eine Hauptkomponentenanalyse (principal component analysis, PCA) berechnet, um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern. Die PCA wurde für ein Zeitfenster von -40ms bis 85 ms nach Stimulusonset berechnet (125 Datenpunkte), welches auf der Basis früherer Befunde, die sich mit dem optimalen Zeitfenster für die Aktivierung des somatosensorischen Kortex (SI) befaßt haben, gewählt wurde (Elbert et al., 1994; Elbert et al., 1995; Flor et al., 1995). Um das Signal-Rausch-Verhältnis für die Dipolanpassung in der kontralateralen Hemisphäre zu erhöhen, wurde das Gesamtgewicht der SEPs von der Hemisphäre ipsilateral zur Stimulationsseite (die geringeren Einstrom von der stimulierten Seite bekommt) verringert. Die Amplituden der SEPs von der Hemisphäre ipsilateral zur Stimulationsseite wurden exponentiell gewichtet mit maximalem Einstrom von medialeren Elektroden und minimalem Einstrom von temporalen Elektroden. Die Amplituden der SEPs von der hemisphäre kontralateral zum Amputationsort wurden ungewichtet in die Analyse einbezogen. Die dreidimensionale Position des Dipols wurde dann auf der Grundlage dreidimensionaler MR-Koordinaten der 60 Elektrodenpositionen, die individuell mit Vitamin-E-Kapseln markiert wurden, bestimmt. Grundlage bildeten die für jeden Patienten mit einem Siemens Vision MR scanner (198 slices, FOV 230 mm, 3-D Flash, TR = 20 ms, TE = 6 ms, $\alpha = 30^\circ$) aufgezeichneten MR-Bilder.

Für jede elektrische Feldverteilung wurde ein sphärisches Vier-Schalenmodell des Kopfes angepaßt, wobei ein Standard-Anpassungsalgorithmus der kleinsten Quadrate der

Elektrodenkoordinate genutzt wurde und die Radii vom Zentrum zur Kopfhaut, Schädelknochen, Liquor und Kortexoberfläche wurden entsprechend Standardratios berechnet (Cuffin and Cohen, 1979).

Ein Koordinatensystem, das seinen Ursprung im Zentrum der Sphäre hatte, dessen z-Achse nach Cz zeigte, dessen x-Achse in lateral-medialer Richtung lag und dessen y-Achse in anterior-posteriore Richtung orientiert war, wurde genutzt. Ein größeres Bogenmaß bedeutet eine lateralere und inferiorere Position der entsprechenden Position, ein kleineres Bogenmaß bedeutet eine medialere und superiorere Position (Birbaumer et al., 1997). Die kortikale Reorganisation wurde bestimmt durch die Berechnung des Bogenmaßes (in Bezug zu Cz) der Dipolorte der Finger- und Lippenrepräsentation im gyrus postcentralis. Das Bogenmaß des amputierten Fingers wurde berechnet, indem die Fingerrepräsentation der intakten Seite auf die Hemisphäre kontralateral zur Amputationsseite gespiegelt wurde (Elbert et al., 1994).

6.1.6.2.2 Überlagerung der motorischen Muskelrepräsentationen und der somatosensorischen Aktivität

Für die Überlagerung der motorischen Muskelrepräsentationen und der somatosensorischen Aktivität wurden zunächst die Muskelrepräsentationen in dasselbe Koordinatensystem (siehe Quellenlokalisierung) „eingepaßt“. Dazu wurden die MEP-Amplituden für einen Muskel von jeder Position genutzt, um Ort und Ausdehnung des Areals in Bezug zu Cz und dem individuellen MR-Bild zu berechnen. Der Ort der Muskelrepräsentation wurde ermittelt durch die Berechnung seines Schwerpunktes (COG) mittels der Formeln $x = \sum x f(x) / \sum f(x)$ beziehungsweise $y = \sum y f(y) / \sum f(y)$, wobei x und y der lateral-mediale bzw. anterior-posteriore Abstand von Cz ist. Diese Formel unterscheidet sich von der Berechnung des COG in Kapitel 6.1.6.2.1 dahingehend, daß die Amplitudenwerte auf 1 normalisiert (McCarthy & Wood, 1985) oder logarithmiert wurden. Die Ausdehnung der Muskelrepräsentation wurde als Standardabweichung dieses Schwerpunktes mittels der folgenden Formel berechnet: $SD = \sqrt{\sum \{(x-\bar{x})^2 + (y-\bar{y})^2\} f(x) / \sum f(x)}$. Diese Information wurde dann auf das individuelle MR-Bild des Patienten projiziert und das jeweilige Bogenmaß in Bezug zu Cz berechnet. Die Differenzen zwischen dem Bogenmaß der intakten und der amputierten Seite wurden jeweils berechnet.

6.1.6.2.3 Statistische Analyse

Die MEP-Amplituden und die Schwellen wurden zunächst normalisiert nach McCarthy & Wood (1985), um Verzerrungen bei den Varianzanalysen zu vermeiden. Weitere Analysen umfaßten die Überprüfung von Gruppenunterschieden mittels t-Tests für unabhängige Stichproben. Für alle unabhängigen Variablen wurden Varianzanalysen mit Meßwiederholung (ANOVA) unter Einbeziehung der between-subjects-Faktoren ‚Gruppe‘ (Phantom Schmerz ja/nein) sowie des within-subjects-Faktors ‚Seite‘ (deafferenziert, intakt) berechnet. Zur weiteren Analyse der Hemisphären- bzw. Seitenunterschiede wurden t-Tests für verbundene Stichproben verwendet. Zuvor wurden alle Daten einer explorativen Datenanalyse unterzogen, um die Sphärizitätsannahme zu überprüfen. Waren diese verletzt, wurden die Freiheitsgrade korrigiert. Aufgrund der geringen Stichprobengröße wurde auf Bonferroni-Korrekturen verzichtet. Für die statistischen Analysen wurden hypothesengeleitete Tests für unabhängige und verbundene Stichproben sowie korrelative Untersuchungen gerechnet. Zusammenhänge zwischen den Variablen wurden mit der Spearmanschen Rangkorrelation geprüft.

6.1.7 Ergebnisse

Ergebnisse der transkraniellen Magnetstimulation

Erhöhte Erregbarkeit des Motorkortex

Motorschwellen:

An dieser Stelle soll die Hypothese (1) überprüft werden, wonach *die Schwellen zur Aktivierung des m.biceps brachii und des m.zygomaticus als benachbarte Muskeln des deafferenzierten Handareals auf der Amputationsseite höher als auf der intakten Seite und die angenommenen Schwellenunterschiede bei den Amputierten mit Phantomschmerzen akzentuierter sind*. Tabelle 6.1.3. zeigt die Motorschwellen der Dantec-Stimulation im Gruppenvergleich. Es konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede nachgewiesen werden.

Tabelle 6.1.3 Motorschwellen im Gruppenvergleich (Dantec-Stimulation)

| | Amputierte mit Phantomschmerz (N=5) | | Amputierte ohne Phantomschmerz (N=5) | | t | df | p |
|------------------|---|---------|--|---------|------|----|------|
| | M | SD | M | SD | | | |
| Motorschwellen | | | | | | | |
| Bizeps amputiert | 78.02 | (10.97) | 72.34 | (15.44) | .67 | 8 | .260 |
| Bizeps intakt | 94.18 | (25.50) | 80.96 | (35.90) | .67 | 8 | .260 |
| Zygom. amputiert | 94.58 | (32.57) | 87.00 | (31.69) | .37 | 8 | .359 |
| Zygom. intakt | 93.08 | (22.82) | 77.92 | (20.14) | 1.11 | 8 | .149 |
| Differenz Bizeps | 16.16 | (27.27) | 8.62 | (29.45) | .42 | 8 | .343 |
| Differenz Zygom. | 1.50 | (18.39) | 9.08 | (12.01) | .77 | 8 | .232 |

*** p < .001; **p < .01; * p < .05; (*) p < .10; α = .01 (einseitig)

Die Ergebnisse der Varianzanalyse (ANOVA) mit Meßwiederholung unter Einbeziehung der between-subjects-Faktoren ‚Gruppe‘ (Phantomschmerz ja/nein) sowie des within-subjects-Faktors ‚Seite‘ (deafferenziert, intakt) sind im Anhang 15 ersichtlich. Sie konnte ebenfalls keine signifikanten Effekte nachweisen. In Tabelle 6.1.4 sind Motorschwellen für die Dantec-Stimulation im Seitenvergleich dargestellt. Sowohl Amputierte mit als auch Amputierte ohne Phantomschmerz zeigten niedrigere Motorschwellen für die Aktivierung des Bizeps brachii der Amputationsseite. Diese Unterschiede erwiesen sich jedoch als nicht signifikant. Die Motorschwellen für die Aktivierung des m.zygomaticus auf der Amputationsseite liegen dagegen über denen der intakten Seite. Aber auch diese Unterschiede erwiesen sich als nicht signifikant.

Tabelle 6.1.4 Motorschwellen im Seitenvergleich (t-Test für verbundene Stichproben)

| Amputierte mit Phantomschmerz (N=5) | Amputierte Seite | | Intakte Seite | | t | df | p |
|--|------------------|---------|---------------|---------|------|----|------|
| | M | SD | M | SD | | | |
| Motorschwellen (Bizeps) | 78.02 | (10.97) | 94.18 | (25.50) | 1.32 | 4 | .128 |

| | | | | | | | |
|--|------------------|-----------|---------------|-----------|----------|-----------|---------------------|
| Motorschwellen (Zygomaticus) | 94.58 | (32.57) | 93.08 | (22.82) | -.18 | 4 | .432 |
| | | | | | | | |
| Amputierte ohne Phantomschmerz (N=5) | Amputierte Seite | | Intakte Seite | | | | |
| | M | SD | M | SD | t | df | p |
| Motorschwellen (Bizeps) | 72.34 | (15.44) | 80.96 | (35.90) | .65 | 4 | .274 |
| Motorschwellen (Zygomaticus) | 87.00 | (31.69) | 77.92 | (20.14) | -1.69 | 4 | .083 ^(*) |
| *** p < .001; **p < .01; * p < .05; (*) p < .10; α = .01 (einseitig) | | | | | | | |

Für die zwei mit dem Cadwell-Stimulator untersuchten Patienten sind die Motorschwellen in Tabelle 6.1.5. ersichtlich und zeigen sowohl für den m.biceps brachii als auch für den m.depressor labii inferioris niedrigere Motorschwellen auf der Amputationsseite. Hier liegen die Motorschwellen für den Patienten mit Phantomschmerz generell unter denen des Patienten ohne Phantomschmerz.

Tabelle 6.1.5 Motorschwellen (Cadwell-Stimulator)

| | Amputierter mit Phantomschmerz (N=1) | Amputierter ohne Phantomschmerz (N=1) |
|------------------|--|---|
| Motorschwellen | | |
| Bizeps amputiert | 56 | 73 |
| Bizeps intakt | 60 | 85 |
| Depr. amputiert | 70 | 85 |
| Depr. intakt | 85 | 89 |
| Differenz Bizeps | 4 | 12 |
| Differenz Depr. | 15 | 4 |

Obwohl das Muster der Schwellenveränderung des Bizeps in die durch die Hypothese postulierte Richtung weist, konnte die Hypothese signifikant geringerer Motorschwellen auf der amputierten Seite bei Patienten mit Phantomschmerz *nicht bestätigt* werden. Explorativ konnte ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen der Schwellendifferenz des Bizeps brachii der inakten und der amputierten Seite und der Dauer des Zurückliegens der Amputation nachgewiesen werden ($r = .745$; $p = .014$; $N = 10$, $\alpha = .05$).

MEP-Amplituden:

In diesem Abschnitt soll die Hypothese (2) geprüft werden, die besagt, daß die *MEPs des m.biceps brachii und des m.zygomaticus auf der Amputationsseite höher als auf der intakten und daß diese Veränderungen bei Amputierten mit Phantomschmerz signifikant größer sind*. Amputierte mit Phantomschmerz zeigten signifikant höhere MEP-Amplituden an der optimalen Kopfposition (OKP; Fläche unter der Kurve) als Amputierte ohne Phantomschmerz während der Stimulation m.biceps brachii auf der Amputationsseite ($t(4.23) = 2.42$; $p < .05$). Auch die Differenz zwischen den MEP-Amplituden des m.biceps brachii der amputierten und der intakten Seite ist signifikant höher bei Amputierten mit Phantomschmerz ($t(7) = 1.92$; $p < .05$).

Tabelle 6.1.6 MEP-Amplituden im Gruppenvergleich (Dantec-Stimulation)

| | Amputierte mit Phantomschmerz (N=5) | | Amputierte ohne Phantomschmerz (N=5) | | | | |
|---|---|----------|--|----------|------|------|---------------------|
| | M | SD | M | SD | t | df | p |
| MEP-Amplituden an OKP (baseline-to-peak) | | | | | | | |
| Bizeps amputiert | 360.44 | (231.95) | 150.22 | (15.34) | 2.02 | 4.04 | .056 ^(*) |
| Bizeps intakt | 176.00 | (109.08) | 217.58 | (101.78) | -.58 | 7 | .288 |
| Zygom. amputiert | 226.92 | (76.29) | 198.38 | (125.03) | .42 | 7 | .342 |
| Zygom. intakt | 211.62 | (112.26) | 266.43 | (114.36) | -.72 | 7 | .247 |
| Differenz Bizeps | 184.44 | (320.39) | -67.35 | (108.22) | 1.49 | 7 | .090 ^(*) |
| Differenz Zygom. | 15.30 | (92.13) | -68.05 | (109.55) | 1.24 | 7 | .127 |

MEP-Amplituden an OKP
(mean area)

| | | | | | | | |
|------------------|---------------|----------|---------------|---------|------|------|--------------|
| Bizeps amputiert | 158.32 | (94.97) | 54.02 | (14.60) | 2.42 | 4.23 | .034* |
| Bizeps intakt | 56.58 | (36.12) | 83.45 | (55.36) | -.88 | 7 | .204 |
| Zygom. amputiert | 88.20 | (40.68) | 70.48 | (29.10) | .73 | 7 | .243 |
| Zygom. intakt | 96.02 | (66.33) | 107.68 | (30.76) | -.32 | 7 | .378 |
| Differenz Bizeps | 101.74 | (122.87) | -29.42 | (63.29) | 1.92 | 7 | .048* |
| Differenz Zygom. | -7.82 | (77.69) | -37.20 | (41.60) | .68 | 7 | .260 |

*** p < .001; **p < .01; * p < .05; (*) p < .10; α = .01 (einseitig)

Die Varianzanalyse (ANOVA) mit Meßwiederholung unter Einbeziehung des between-subjects-Faktors ‚Gruppe‘ (Phantomschmerz ja/nein) sowie des within-subjects-Faktors ‚Seite‘ (deafferenziert, intakt) enthüllte keine signifikanten Interaktionen.

Im Seitenvergleich (siehe Tabelle 6.1.7.) mittels t-Test für verbundene Stichproben konnte gezeigt werden, daß Amputierte mit Phantomschmerz tendenziell höhere MEP-Amplituden für den m.biceps brachii auf der amputierten verglichen mit der intakten Seite aufwiesen ($t(4) = 1.85$; $p = .069$). Ein solcher Unterschied konnte nicht innerhalb der Amputierten ohne Phantomschmerz nachgewiesen werden.

Tabelle 6.1.7 MEP-Amplituden im Seitenvergleich (t-Test für verbundene Stichproben)

| Amputierte mit Phantomschmerz (N=5) | Amputierte Seite | | Intakte Seite | | t | df | p |
|---|------------------|----------|---------------|----------|------|----|---------------------|
| | M | SD | M | SD | | | |
| MEP-Amplituden an OKP (Bizeps) ¹ | 360.44 | (231.95) | 176.00 | (109.08) | 1.29 | 4 | .134 |
| MEP-Amplituden an OKP (Zygomaticus) ¹ | 226.92 | (76.29) | 211.62 | (112.26) | .37 | 4 | .364 |
| MEP-Amplituden an OKP (Bizeps) ² | 158.32 | (94.97) | 56.58 | (36.12) | 1.85 | 4 | .069 ^(*) |
| MEP-Amplituden an OKP (Zygomaticus) ² | 88.20 | (40.68) | 96.02 | (66.33) | -.23 | 4 | .416 |

| Amputierte ohne Phantomschmerz (N=5) | Amputierte Seite | | Intakte Seite | | t | df | p |
|---|------------------|----------|---------------|----------|-------|----|---------------------|
| | M | SD | M | SD | | | |
| MEP-Amplituden an OKP (Bizeps) ¹ | 150.22 | (15.34) | 217.58 | (101.78) | -1.24 | 3 | .151 |
| MEP-Amplituden an OKP (Zygomaticus) ¹ | 198.38 | (125.03) | 266.42 | (114.36) | -1.24 | 3 | .151 |
| MEP-Amplituden an OKP (Bizeps) ² | 54.02 | (14.60) | 83.45 | (55.36) | -.93 | 3 | .210 |
| MEP-Amplituden an OKP (Zygomaticus) ² | 70.48 | (29.10) | 107.68 | (30.76) | -1.79 | 3 | .086 ^(*) |

*** p < .001; **p < .01; * p < .05; (*) p < .10; α = .01 (einseitig); 1 = baseline-to-peak; 2 = mean area

Da die Anzahl der Patienten, die mit dem Cadwell-Stimulator untersucht wurden, gering war (N = 2), wurden Unterschiede innerhalb der Patienten in der Größe der MEPs im Seitenvergleich berechnet. Dazu wurden t-Tests für unabhängige Stichproben berechnet (alle MEP-Amplituden einer Seite wurden mit allen MEP-Amplituden der anderen Seite verglichen). Tabelle 6.1.8. zeigt sowohl die MEP-Amplituden an der optimalen Kopfposition als auch über alle Positionen gemittelt.

Tabelle 6.1.8 MEP-Amplituden (Cadwell-Stimulation)

| | Amputierter mit Phantomschmerz (N=1) | Amputierter ohne Phantomschmerz (N=1) |
|---|--|---|
| MEP-Amplituden an OKP (peak-to-peak) | | |
| Bizeps amputiert | 79.6 | 78.4 |
| Bizeps intakt | 42.8 | 81.2 |
| Depr. Amputiert | 110.8 | 124.1 |

| | | |
|------------------|-------|-------|
| Depr. Intakt | 264.4 | 233.0 |
| Differenz Bizeps | 36.8 | 2.8 |
| Differenz Depr. | 153.6 | 108.9 |

| | M | SD | M | SD |
|-------------------------------------|---------------|---------|---------------|---------|
| MEP-Amplituden über alle Positionen | | | | |
| Bizeps amputiert | 39.86 | (18.53) | 30.22 | (12.24) |
| Bizeps intakt | 24.54 | (11.26) | 36.50 | (12.96) |
| Depr. amputiert | 56.03 | (24.98) | 59.60 | (40.79) |
| Depr. intakt | 154.74 | (77.90) | 130.40 | (53.77) |
| Differenz Bizeps | 15.32 | (7.27) | 6.28 | (0.72) |
| Differenz Depr. | 31.05 | (52.92) | 70.80 | (12.98) |

Der Patient mit Phantomschmerz zeigte signifikant höhere MEP-Amplituden für den m.deltoideus auf der Amputationsseite im Vergleich zur intakten Seite ($t(26) = 1.76$; $p < 0.05$; $\alpha = .01$). Bei dem Amputierten ohne Phantomschmerz verhielten sich die MEP-Amplituden umgekehrt und waren auf der Amputationsseite signifikant geringer ($t(55) = -1.83$; $p < 0.05$). Die MEP-Amplituden des m.depressor labii auf der Amputationsseite waren sowohl bei dem Patienten mit ($t(7.73) = -3.5$; $p < 0.01$) als auch bei dem Patienten ohne Phantomschmerz ($t(12) = -2.78$; $p < 0.05$) signifikant geringer als auf der intakten Seite.

Damit konnte zwar die Hypothese größerer MEPs auf der amputierten Seite für den *Bizeps brachii* bestätigt werden, *nicht* jedoch für den *m.zygomaticus* bzw. den *m.depressor labii inferioris*.

Größe der Muskelrepräsentation:

In diesem Abschnitt soll die Hypothese (3) geprüft werden, die postuliert, *daß die Repräsentation der Muskeln auf der Amputationsseite bei den Phantomschmerzpatienten signifikant größer ist als auf der intakten Seite*. Für die Dantec-Stimulation wurde die Größe der Muskelrepräsentation des Bizeps als Standardabweichung des COG operationalisiert (siehe dazu Formel unter 6.1.6.3.). Aufgrund des zu kleinen Netzes für die

Bestimmung der Topographie des Zygomaticus wurde auf eine Bestimmung der Größe der Repräsentation dieses Muskels aus den Dantec-Daten verzichtet. In Tabelle 6.1.9. sind Mittelwert und Standardabweichung der Seitendifferenz der Bizepsrepräsentation im Gruppenvergleich ersichtlich. Amputierte mit Phantomschmerz zeigen einen signifikant größeren Seitenunterschied der Bizepsrepräsentation zugunsten der amputierten Seite ($t(4) = 2.58$; $p < .05$; siehe auch Abbildung 7). Bei den Amputierten ohne Phantomschmerz ergab sich keine signifikante Seitendifferenz.

Tabelle 6.1.9 Größenunterschied der Bizepsrepräsentation im Gruppenvergleich (Dantec-Stimulation)

| | Amputierte mit Phantomschmerz (N=3) | | Amputierte ohne Phantomschmerz (N=3) | | t | df | p |
|---|---|-------|--|-------|------|----|--------------|
| | M | SD | M | SD | | | |
| Größenunterschied der motorischen Repräsentation des Bizeps (Standardabweichung des COG) | .69 | (.45) | .01 | (.02) | 2.58 | 4 | .029* |

*** $p < .001$; ** $p < .01$; * $p < .05$; (*) $p < .10$; $\alpha = .01$ (einseitig)

In der Cadwell-Studie wurde die Größe der Muskelrepräsentation des Bizeps und des Depressor labii inferioris über die Anzahl der Stimulationspositionen auf der jeweiligen Hemisphäre, von denen stabile und signifikant von 0 verschiedene MEPs ausgelöst werden konnten. Deutlich ist hier, daß der Patient mit Phantomschmerz sowohl für den Bizeps als auch für den Depressor labii inferioris einen größeren Seitenunterschied für beide Muskeln zugunsten der amputierten Seite zeigte. Bei dem Patienten ohne Phantomschmerz war die Repräsentation des Gesichtsmuskels auf beiden Seiten identisch. Die Ergebnisse sind im einzelnen in Tabelle 6.1.10. ersichtlich.

Tabelle 6.1.10 Anzahl der aktiven Positionen (Cadwell-Stimulation)

| | Amputierter mit Phantomschmerz (N=1) | Amputierter ohne Phantomschmerz (N=1) |
|--|--|---|
| | | |

| | | |
|-------------------------------|----|----|
| <hr/> | | |
| <hr/> | | |
| Anzahl der aktiven Positionen | | |
| Bizeps amputiert | 23 | 36 |
| Bizeps intakt | 5 | 21 |
| Depr. amputiert | 16 | 7 |
| Depr. intakt | 8 | 7 |
| Differenz Bizeps | 18 | 15 |
| Differenz Depr. | 8 | 0 |
| <hr/> | | |

Die Ergebnisse sprechen für eine signifikant größere Repräsentation des Bizeps auf der Amputationsseite nur bei Patienten mit Phantomschmerz. Obwohl keine statistischen Berechnungen für den Größenunterschied der Zygomaticusrepräsentation angestellt werden konnten, zeigen die Ergebnisse der Cadwell-Stimulation sehr deutlich, nur bei Patienten mit Phantomschmerz der m.depressor labii inferioris auf der intakten Seite größer repräsentiert ist. Damit konnte die *Hypothese einer größeren kortikalen Repräsentation der Muskeln benachbart zur Amputation bestätigt* werden.

Verschiebung der Muskelrepräsentation

In diesem Abschnitt soll die Hypothese (4) überprüft werden, die annimmt, daß *die kortikale Repräsentation des m.bizeps (COG, OKP, lat/med Grenze) auf der Amputationsseite signifikant lateraler als die auf der intakten Seite liegt* und daß *die Repräsentation des m.zygomaticus (COG, OKP, lat/med Grenze) signifikant medialer als auf der intakten Seite liegt*. Wiederum wird erwartet, daß *diese Veränderungen stärker bei Amputierten mit Phantomschmerz ausgeprägt sind*.

Lateral-mediales center of gravity (COG)

Aus methodischen Gründen (Kapitel 6.1.5.2.) wurde für die Dantec-Stimulation das lateral-mediale COG nur für die Repräsentation des m. biceps brachii berechnet. Es konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede in der Position des COG (berechnet nach Wassermann et al., 1992) nachgewiesen werden (Tabelle 6.1.11). Die Ergebnisse der Varianzanalyse (ANOVA) mit Meßwiederholung unter Einbeziehung der between-

subjects-Faktoren ‚Gruppe‘ (Phantomschmerz ja/nein) sowie des within-subjects-Faktoren ‚Seite‘ (deafferenziert, intakt) konnte ebenfalls keine signifikanten Effekte enthüllen (siehe Anhang 15).

Tabelle 6.1.11 COG für die Bizepsrepräsentation im Gruppenvergleich (Dantec-Stimulation)

| | Amputierte mit Phantomschmerz (N=5) | | Amputierte ohne Phantomschmerz (N=5) | | | | |
|---|---|--------|--|--------|------|----|------|
| | M | SD | M | SD | t | df | p |
| Lateral-mediales COG der OKP zu Cz (in cm) | | | | | | | |
| Bizeps amputiert | 3.45 | (1.08) | 3.58 | (0.87) | -.21 | 8 | .418 |
| Bizeps intakt | 4.01 | (0.96) | 4.04 | (0.98) | -.05 | 8 | .480 |
| Differenz Bizeps | 1.04 | (0.80) | 1.16 | (0.93) | -.22 | 8 | .416 |

*** p < .001; **p < .01; * p < .05; (*) p < .10; α = .01 (einseitig)

Auch die Unterschiede im Seitenvergleich erwiesen sich in keiner der beiden Gruppen als signifikant, wie in Tabelle 6.1.12. dargestellt.

Tabelle 6.1.12 COG im Seitenvergleich (t-Test für verbundene Stichproben)

| Amputierte mit Phantomschmerz (N=5) | Amputierte Seite | | Intakte Seite | | t | df | p |
|--|------------------|--------|---------------|--------|-------|----|------|
| | M | SD | M | SD | | | |
| COG (bezogen auf Cz) (Bizeps) | 3.45 | (1.08) | 4.01 | (0.96) | -1.00 | 4 | .188 |

| Amputierte ohne Phantomschmerz (N=5) | Amputierte Seite | | Intakte Seite | | t | df | p |
|---|------------------|----|---------------|----|---|----|---|
| | M | SD | M | SD | | | |
| COG (bezogen auf Cz) | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|----------|-------------|--------|-------------|--------|------|---|------|
| (Bizeps) | 3.58 | (0.87) | 4.04 | (0.98) | -.68 | 4 | .265 |
|----------|-------------|--------|-------------|--------|------|---|------|

*** p < .001; **p < .01; * p < .05; (*) p < .10; α = .01 (einseitig)

Für die beiden mit dem Cadwell-Stimulator untersuchten Patienten ergaben sich folgende COG (siehe Tabelle 6.1.13.). Sowohl die Repräsentation des Bizeps als auch des Depressors liegen für die Amputationsseite medialer.

Tabelle 6.1.13 COG für die Repräsentation des Bizeps und des Zygomaticus (Cadwell-Stimulation)

| | Amputierter mit Phantomschmerz (N=1) | Amputierter ohne Phantomschmerz (N=1) |
|---|--|---|
| Lateral-mediales COG der OKP zu Cz (in cm) | | |
| Bizeps amputiert | 2.39 | 5.03 |
| Bizeps intakt | 3.10 | 6.56 |
| Depr. amputiert | 9.19 | 7.53 |
| Depr. intakt | 11.30 | 9.83 |
| Differenz Bizeps | 0.71 | 1.53 |
| Differenz Depr. | 2.11 | 2.30 |

Lateral-medialer Abstand der optimalen Kopfposition (OKP) von Cz

Im Gruppenvergleich (siehe Tabelle 6.1.14) zeigte sich, daß die optimale Kopfposition der Repräsentation des m.zygomaticus auf der Amputationseite bei den Patienten mit Phantomschmerz signifikant medialer lokalisiert werden konnte ($t(4,00) = -6.53$; $p < .01$) als bei den Amputierten ohne Phantomschmerz. Keine weiteren Gruppenunterschiede für den Abstand der OKP von Cz zwischen Patienten mit und ohne Phantomschmerz konnten nachgewiesen werden.

Tabelle 6.1.14 Lateral-medialer Abstand der OKP des Bizeps im Gruppenvergleich (Dantec-Stimulation)

| | Amputierte mit | Amputierte ohne |
|--|----------------|-----------------|
|--|----------------|-----------------|

| | Phantomschmerz (N=5) | | Phantomschmerz (N=5) | | t | df | p |
|--|-------------------------|--------|-------------------------|--------|-------|------|---------------|
| | M | SD | M | SD | | | |
| Lateral-mediale Distanz der OKP zu Cz (in cm) | | | | | | | |
| Bizeps amputiert | 3.20 | (1.92) | 2.80 | (1.64) | .35 | 8 | .366 |
| Bizeps intakt | 5.00 | (1.73) | 4.00 | (2.45) | .75 | 8 | .238 |
| Zygom. amputiert | 7.00 | (0.00) | 8.60 | (0.55) | -6.53 | 4.00 | .001** |
| Zygom. intakt | 8.40 | (0.55) | 8.00 | (1.00) | .78 | 8 | .232 |
| Differenz Bizeps | 1.80 | (1.30) | 1.60 | (2.51) | .16 | 8 | .439 |
| Differenz Zygom. | 1.40 | (0.55) | 1.00 | (0.71) | 1.00 | 8 | .174 |

*** p < .001; **p < .01; * p < .05; (*) p < .10; α = .01 (einseitig)

Eine Varianzanalyse (ANOVA) mit Meßwiederholung unter Einbeziehung der between-subjects-Faktoren ‚Gruppe‘ (Phantomschmerz ja/nein) sowie des within-subjects-Faktors ‚Seite‘ (deafferenziert, intakt) für die lateral-mediale Distanz der OKP des Bizeps konnte einen tendenziell signifikanten Effekt für ‚Seite‘ aufdecken ($F(1,8) = 4.79$; $p = .060$). Für die lateral-mediale Distanz der OKP des Zygomaticus wurden sowohl eine tendenziell signifikante Effekt für ‚Gruppe‘ ($F(1,8) = 4.50$; $p = .067$) als auch eine hochsignifikante Interaktion zwischen ‚Gruppe x Seite‘ ($F(1,8) = 12.50$; $p < .01$) nachgewiesen (siehe Anhang 15). Tabelle 6.1.14. zeigt, daß sowohl die OKP des Bizeps als auch des Zygomaticus auf der Amputationsseite medialer repräsentiert sind als auf der intakten Seite. Dieser Seitenunterschied ist jedoch nur in der Gruppe der Amputierten mit Phantomschmerz signifikant (Bizeps: $t(4) = -3.09$; $p < .05$; Zygomaticus: $t(4) = -5.72$; $p < .01$).

Tabelle 6.1.15 Lateral-mediale Distanz der OKP im Seitenvergleich (t-Test für verbundene Stichproben)

| Amputierte mit Phantomschmerz (N=5) | Amputierte Seite | | Intakte Seite | | t | df | p |
|--|------------------|--------|---------------|--------|-------|----|--------------|
| | M | SD | M | SD | | | |
| Lateral-mediale Distanz | 3.20 | (1.92) | 5.00 | (1.73) | -3.09 | 4 | .018* |

der OKP zu Cz (Bizeps)

| | | | | | | | |
|---|-------------|--------|-------------|--------|-------|---|---------------|
| Lateral-mediale Distanz der OKP zu Cz (Zygomaticus) | 7.00 | (0.00) | 8.40 | (0.55) | -5.72 | 4 | .002** |
|---|-------------|--------|-------------|--------|-------|---|---------------|

| | Amputierte ohne Phantomschmerz (N=5) | | Amputierte Seite | | Intakte Seite | | |
|---|---|-----------|------------------|-----------|---------------|-----------|----------|
| | M | SD | M | SD | t | df | p |
| Lateral-mediale Distanz der OKP zu Cz (Bizeps) | 2.80 | (1.64) | 4.00 | (2.45) | -.97 | 4 | .194 |
| Lateral-mediale Distanz der OKP zu Cz (Zygomaticus) | 8.60 | (0.55) | 8.00 | (1.00) | 1.18 | 4 | .152 |

*** p < .001; **p < .01; * p < .05; (*) p < .10; α = .01 (einseitig)

Laterale und mediale Grenze der Muskelrepräsentationen mit Bezug zu Cz

Aus den og. methodischen Gründen wurden nur die lateralen und medialen Grenzen des m.biceps brachii bestimmt. Die laterale und mediale Grenze der Muskelrepräsentationen des m.bizeps brachii unterschieden sich nicht signifikant voneinander in den Gruppen (siehe Tabelle 6.1.16).

Eine Varianzanalyse (ANOVA) mit Meßwiederholung für die laterale Grenze der Repräsentation des Bizeps unter Einbeziehung der between-subjects-Faktoren ‚Gruppe‘ (Phantomschmerz ja/nein) sowie der within-subjects-Faktoren ‚Seite‘ (deafferenziert, intakt) deckte einen tendenziell signifikanten Effekt für ‚Seite‘ auf ($F(1,8) = 3.92$; $p = .083$). Für die mediale Grenze der Repräsentation des Bizeps zeigte die Varianzanalyse (ANOVA) mit Meßwiederholung unter Einbeziehung derselben Faktoren sogar einen hochsignifikanten Effekt für ‚Seite‘ auf ($F(1,8) = 14.70$; $p < .01$).

Tabelle 6.1.16 Laterale und mediale Grenze der Muskelrepräsentationen im Gruppenvergleich (Dantec-Stimulation)

| | Amputierte mit Phantomschmerz | Amputierte ohne Phantomschmerz |
|--|----------------------------------|-----------------------------------|
|--|----------------------------------|-----------------------------------|

| | (N=5) | | (N=5) | | | | |
|--|-------------|-----------|-------------|-----------|----------|-----------|----------|
| | M | SD | M | SD | t | df | p |
| Laterale Grenze der Muskelrepräsentation (in cm) | | | | | | | |
| Bizeps amputiert | 5.20 | (0.84) | 5.20 | (0.84) | .00 | 8 | 1.00 |
| Bizeps intakt | 6.00 | (1.00) | 5.80 | (0.84) | .34 | 8 | .370 |
| Differenz Bizeps | 0.80 | (0.45) | 0.60 | (1.52) | .28 | 8 | .392 |
| Mediale Grenze der Muskelrepräsentation (in cm) | | | | | | | |
| Bizeps amputiert | 1.20 | (0.45) | 1.60 | (0.89) | -.89 | 8 | .198 |
| Bizeps intakt | 2.80 | (1.30) | 2.60 | (1.14) | .26 | 8 | .402 |
| Differenz Bizeps | 1.60 | (1.14) | 1.00 | (1.00) | .88 | 8 | .201 |

*** p < .001; **p < .01; * p < .05; (*) p < .10; α = .01 (einseitig)

Die Ergebnisse zu den lateralen und medialen Grenzen im Seitenvergleich sind in Tabelle 6.1.17. ersichtlich. Bei Amputierten mit Phantomschmerz sind sowohl die laterale (t (4) = -4.00; p < .01) als auch die mediale Grenze (t (4) = -3.14; p < .05) der Bizepsrepräsentation auf der Hemisphäre kontralateral zur Amputation signifikant medialer repräsentiert.

Tabelle 6.1.17 Laterale und mediale Grenze der Bizepsrepräsentation im Seitenvergleich (t-Test für verbundene Stichproben)

| Amputierte mit Phantomschmerz (N=5) | Amputierte Seite | | Intakte Seite | | t | df | p |
|--|------------------|-----------|---------------|-----------|----------|-----------|---------------|
| | M | SD | M | SD | | | |
| Laterale Grenze der Muskelrepräsentation (bezogen auf Cz) (Bizeps) | 5.20 | (0.84) | 6.00 | (1.00) | -4.00 | 4 | .008** |
| Mediale Grenze der Muskelrepräsentation (bezogen auf Cz) (Bizeps) | 1.20 | (0.45) | 2.80 | (1.30) | -3.14 | 4 | .017* |
| | | | | | | | |
| Amputierte ohne Phantomschmerz (N=5) | Amputierte Seite | | Intakte Seite | | | | |

| | M | SD | M | SD | t | df | p |
|--|-------------|-----------|-------------|-----------|----------|-----------|--------------|
| Laterale Grenze der Muskelrepräsentation (bezogen auf Cz) (Bizeps) | 5.20 | (0.84) | 5.80 | (0.84) | -.88 | 4 | .213 |
| Mediale Grenze der Muskelrepräsentation (bezogen auf Cz) (Bizeps) | 1.60 | (0.89) | 2.60 | (1.14) | -2.24 | 4 | .044* |

*** $p < .001$; ** $p < .01$; * $p < .05$; (*) $p < .10$; $\alpha = .01$ (einseitig)

Bei den Amputierten ohne Phantomschmerz waren diese Unterschiede für die mediale Grenze ebenfalls signifikant.

Die lateralen und medialen Grenzen der Muskelrepräsentationen des Bizeps und des Zygomaticus, wie sie mittels der Cadwell-Stimulation ermittelt wurden, sind sowohl in Tabelle 6.1.18. ersichtlich als auch in Abb.6.

Tabelle 6.1.18 Laterale und mediale Grenze der Muskelrepräsentationen des Bizeps und des Zygomaticus (Cadwell-Stimulation)

| | Amputierter mit Phantomschmerz (N=1) | Amputierter ohne Phantomschmerz (N=1) |
|--|--|---|
| Laterale Grenze der Muskelrepräsentation (in cm) | | |
| Bizeps amputiert | 6 | 9 |
| Bizeps intakt | 4 | 10 |
| Depr. amputiert | 12 | 9 |
| Depr. intakt | 13 | 11 |
| Differenz Bizeps | 2 | 1 |
| Differenz Depr. | 1 | 2 |
| Mediale Grenze der Muskelrepräsentation (in cm) | | |
| Bizeps amputiert | 2 | 0 |
| Bizeps intakt | -1 | 4 |
| Depr. amputiert | 6 | 6 |
| Depr. intakt | 10 | 9 |
| Differenz Bizeps | 3 | 4 |

In Abbildung 6 sind die Muskelrepräsentationen des depressor labii inferioris (DLI) und des m. biceps brachii (BB) bei einem Amputierten ohne (A) und einem Amputierten mit Phantomschmerz (B) wie sie mit dem Cadwell-Stimulator ermittelt wurden, dargestellt.

Die Ergebnisse für den *m.zygomaticus* konnten die *Hypothese bestätigen*, daß bei Patienten mit Phantomschmerz die Repräsentation des Gesichts signifikant nach medial, also in das deafferenzierte Areal verschoben ist. Für den *Biceps* ergab sich ebenfalls ein signifikanter Seitenunterschied: die Bizepsrepräsentation war signifikant nach medial verschoben. Damit kann die Hypothese, daß die Bizepsrepräsentation der amputierten Seite kortikal lateraler repräsentiert ist bei Patienten mit Phantomschmerz *nicht bestätigt* werden.

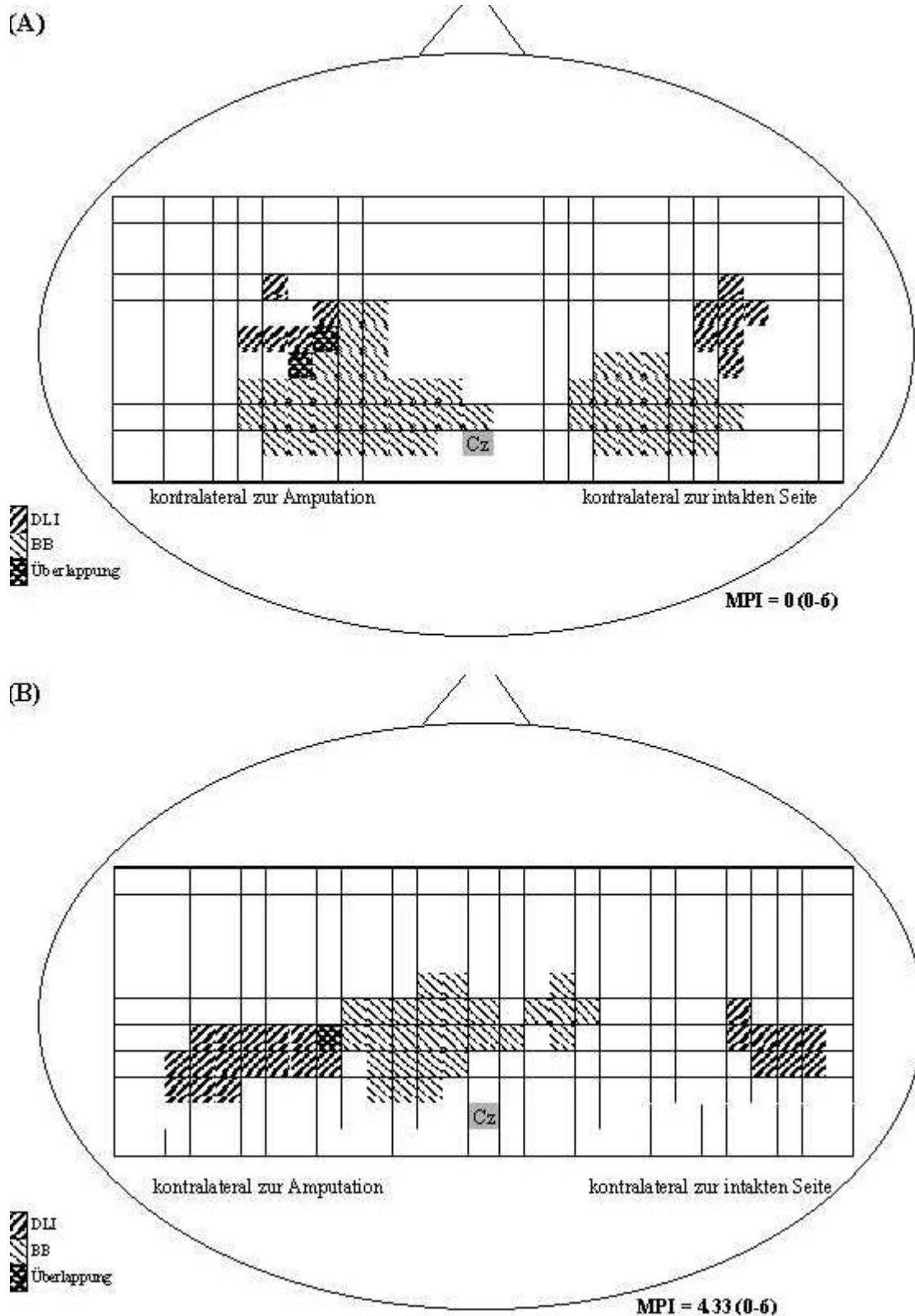


Abbildung 6 Muskelrepräsentation des depressor labii inferioris (DLI) und des m. biceps brachii (BB) bei einem Amputierten mit (A) und einem Amputierten ohne Phantomschmerz (B); Cadwell-Stimulation

Zusammenhang zwischen somatosensorischer und motorischer Reorganisation

Im folgenden Teil soll die Hypothese (5) überprüft werden, die besagt, *daß die Reorganisation im primären somatosensorischen Kortex (SI) und die Reorganisation im primären motorischen Kortex (MI) bei Amputierten mit Phantomschmerz gleichermaßen stärker ausgeprägt sind*. Desweiteren soll überprüft werden, *daß beide Reorganisationsprozesse eng positiv miteinander korreliert sind*.

Tabelle 6.1.19 Vergleich der somatosensorischen und motorischen Repräsentationen

| | Amputierte mit Phantomschmerz (N=3) | | Amputierte ohne Phantomschmerz (N=3) | | t | df | p |
|---|---|---------|--|----------|-------|----|---------------------------|
| | M | SD | M | SD | | | |
| Stärke der somatosensorischen Reorganisation | 4.10 | (1.73) | .96 | (1.50) | -2.37 | 4 | .038* |
| (Differenz zwischen der Dipollokalisierung (Theta-Bogenmaß) von Hand- und Lippenrepräsentation mit Bezug zu Cz (in °, [in mm])) | [8.20 | (3.46)] | [1.93 | (3.01)] | | | |
| Stärke der motorischen Reorganisation | 10.50 | (4.64) | 5.77 | (9.64) | -.77 | 4 | .243 |
| (Differenz zwischen der Lokalisation (Theta-Bogenmaß) der Bizepsrepräsentation (COG) von intakter und amputierter Seite mit Bezug zu Cz (in °, [in mm]), MEP-Amplituden normalisiert) | [21.00 | (9.27)] | [11.53 | (19.28)] | | | |
| Stärke der motorischen Reorganisation | .95 | (.82) | .06 | (.17) | 1.83 | 4 | .070^(*) |
| (Differenz zwischen der Lokalisation (Theta-Bogenmaß) der Bizepsrepräsentation (COG) von intakter und amputierter Seite mit Bezug zu Cz, logarithmiert) | | | | | | | |
| Stärke der motorischen Reorganisation (Größenunterschied der motorischen Repräsentation des Bizeps, Unterschied der Standardabweichung der | .69 | (.45) | .01 | (.02) | 2.58 | 4 | .029* |

Bizepsrepräsentation zwischen
intakter und amputierter Seite,
logarithmiert)

| | | | | | | | |
|---|-------------|-------|-------------|-------|-------|------|--------------|
| Stärke der motorischen Reorganisation (lateral-medialer Abstand der OKP der Zygomaticusrepräsentation zu Cz) | 7.00 | (.00) | 8.33 | (.58) | -4.00 | 2.00 | .028* |
|---|-------------|-------|-------------|-------|-------|------|--------------|

*** $p < .001$; ** $p < .01$; * $p < .05$; (*) $p < .10$; $\alpha = .01$ (einseitig)

Für 6 Patienten der Stichprobe konnten die Ergebnisse zur motorischen Reorganisation mit denen der somatosensorischen Reorganisation verglichen und in einer Kombination von EEG, MRT und TMS überlagert werden (siehe dazu Prozedur Kapitel 6.1.6.2 und 6.1.6.3.).

Tabelle 6.1.19. zeigt, daß Amputierte mit Phantomschmerz sowohl ein signifikant größeres Ausmaß an somatosensorischer als auch ein signifikant größeres Ausmaß an motorischer Reorganisation aufwiesen. Mittels Kombination von EEG und MRT wurde gefunden, daß Patienten mit Phantomschmerz eine signifikant größere somatosensorische Reorganisation, d.h. eine Verschiebung des Mundareals in das deafferenzierte Handareal, zeigten als Patienten ohne Phantomschmerz ($t(4) = -2.37$, $p < .05$). Patienten mit Phantomschmerz zeigten auch eine signifikant stärkere motorische Reorganisation. Im Vergleich zu den Patienten ohne Phantomschmerz zeigten sie eine tendenziell signifikante größere Differenz zwischen der Lokalisation (Theta-Bogenmaß) der Bizepsrepräsentation (COG) von intakter und amputierter Seite ($t(4) = 1.83$; $p = .070$; logarithmiert). Signifikant war auch der Größenunterschied der motorischen Repräsentation des Bizeps (Unterschied der Standardabweichung, siehe Formel in Kapitel 6.1.6.3) zwischen intakter und amputierter Seite ($t(4) = 2.58$; $p < .05$).

In Tabelle 6.1.20. sind die Korrelationskoeffizienten zwischen der somatosensorischen und der motorischen Reorganisation abgebildet.

Tabelle 6.1.20 Korrelationskoeffizienten zwischen der somatosensorischen Reorganisation und der motorischen Reorganisation (Spearman'sche Rangkorrelation)

| (N = 6) | Somatosensorische Reorganisation | |
|--|-------------------------------------|------|
| | r | p |
| Differenz zwischen der Lokalisation der | .406 | .212 |

Bizepsrepräsentation (COG,
normalisiert)

| | | |
|--|------|--------------|
| Differenz zwischen der Lokalisation der Bizepsrepräsentation (COG, logarithmiert) | .754 | .042* |
|--|------|--------------|

| | | |
|---|------|---------------|
| Größenunterschied der motorischen Repräsentation des Bizeps, logarithmiert) | .899 | .007** |
|---|------|---------------|

| | | |
|---|-------|---------------|
| lateral-medialer Abstand der OKP der Zygomaticus- repräsentation zu Cz) | -.939 | .003** |
|---|-------|---------------|

*** $p < .001$; ** $p < .01$; * $p < .05$; (*) $p < .10$; $\alpha = .01$ (einseitig)

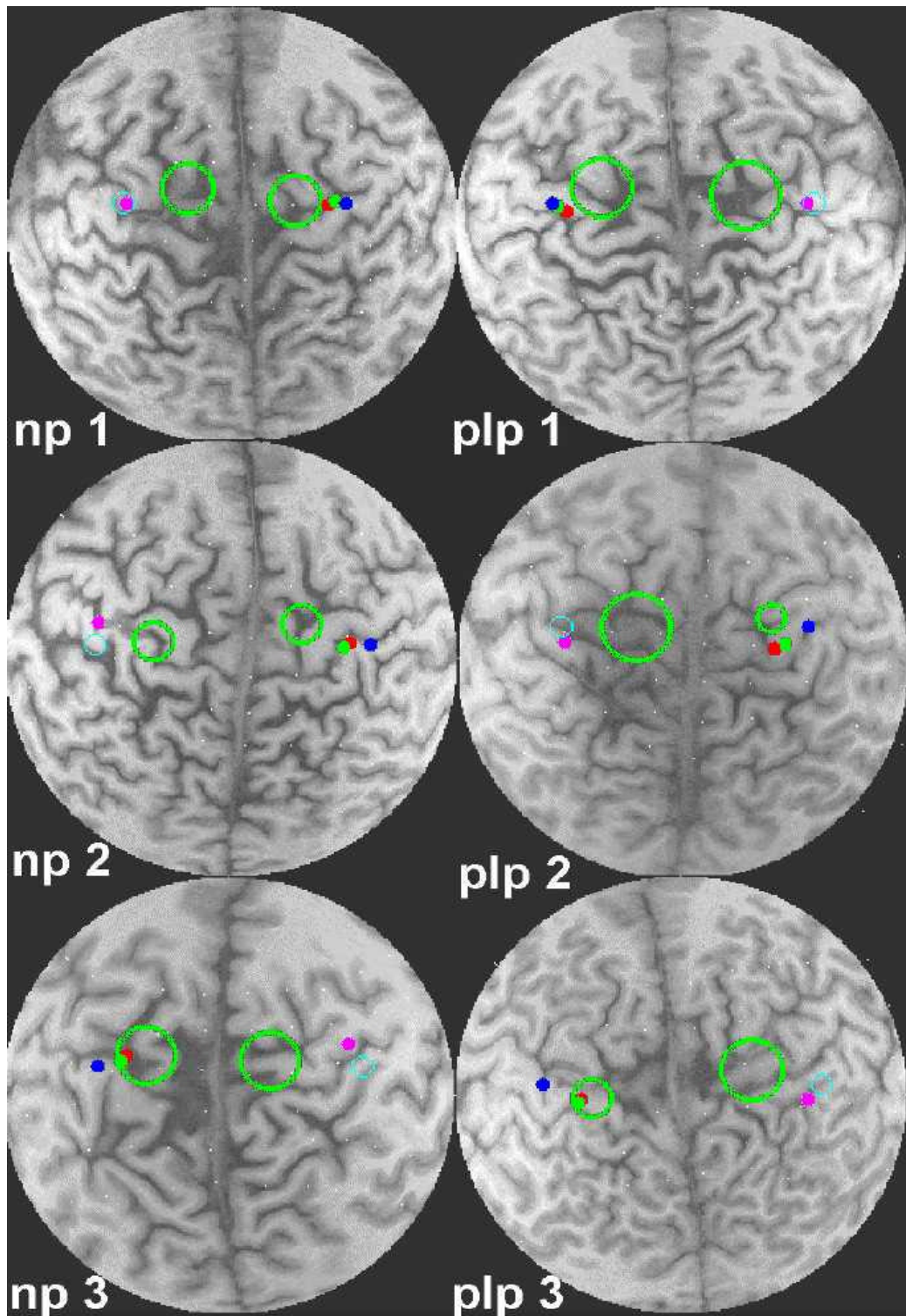


Abbildung 7 Überlagerung der SEPs, MEPs und MRI bei drei Patienten mit Phantomschmerz (PLP) und drei Patienten ohne Phantomschmerz (NP).¹

¹ Ort und Ausdehnung der motorkortikalen Repräsentation des m. biceps brachii ist durch großen grünen Kreis dargestellt. Die somatosensorische Repräsentation des Daumens (D1) der intakten Hand ist mit einem roten Punkt angezeigt, die des kleinen Fingers durch einen grünen Punkt. Die gespiegelte Lippe ist durch einen unausgefüllten hellblauen Kreis dargestellt und die somatosensorische Lippenrepräsentation der Amputationsseite ist durch den rosafarbenen, die der intakten Seite durch den dunkelblauen Punkt angezeigt.

Diese indizieren eine zum Teil hochsignifikant positive Korrelation zwischen dem Ausmaß an motorischer und dem Ausmaß an somatosensorischer Korrelation.

Das negative Vorzeichen bei der Korrelation zwischen der somatosensorischen Reorganisation und dem lateral-medialen Abstand der Zygomaticusrepräsentation ergibt sich folgendermaßen: je größer die somatosensorische Reorganisation, desto kleiner ist der Abstand der Zygomaticusrepräsentation von Cz, d.h. desto medialer ist sie lokalisiert.

Die Überlagerung der Daten zur somatosensorischen und motorischen Reorganisation wird in Abbildung 7 ersichtlich.

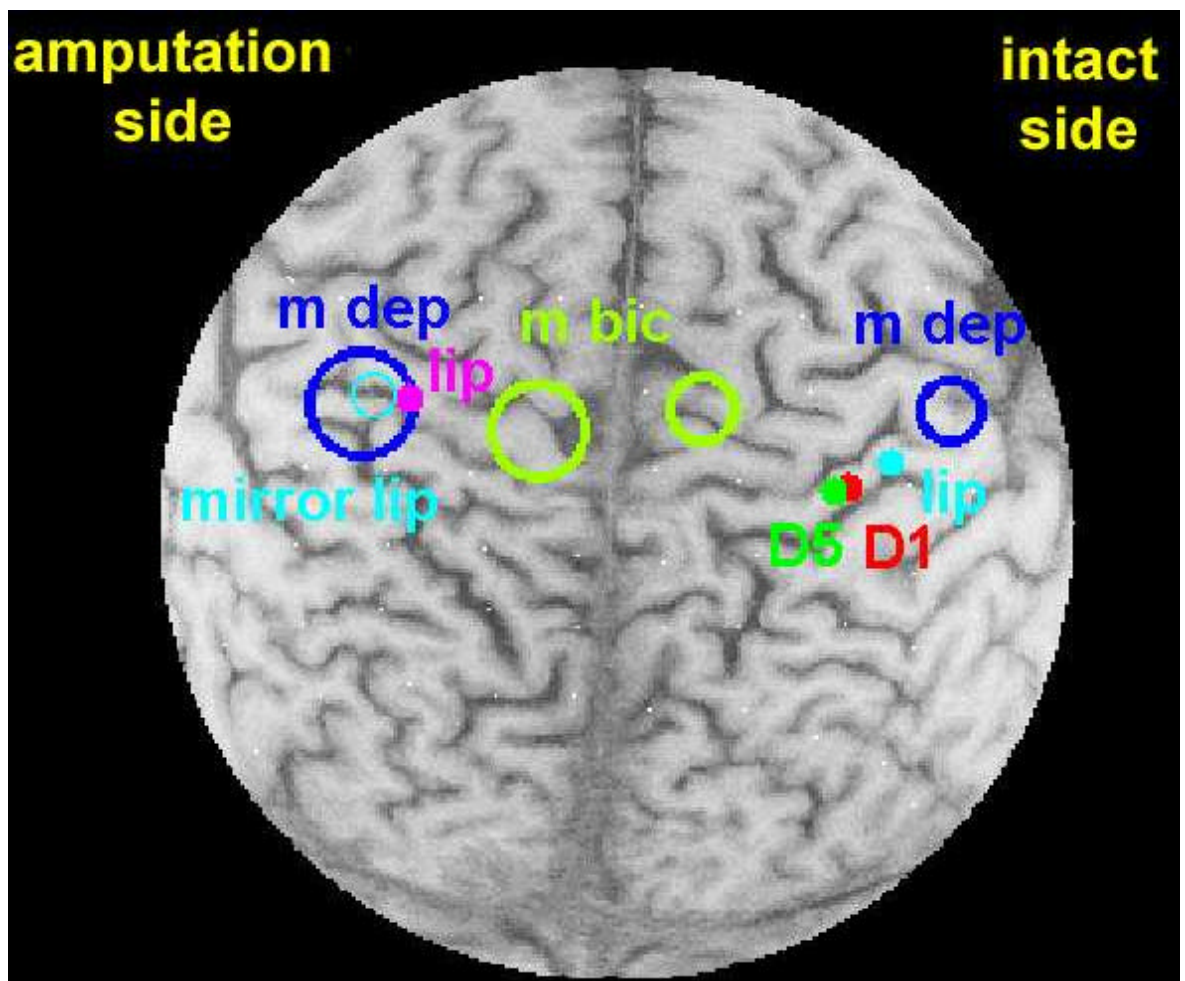


Abbildung 8 Überlagerung der SEPs, MEPs und MRT bei einem Patienten mit Phantomschmerz (Cadwell-Stimulator)²

² M bic stellt Ort und Ausdehnung der motorkortikalen Repräsentation des m. biceps brachii dar, m dep die des m. depressor labii inferioris. Die somatosensorische Repräsentation des Daumens (D1) der intakten Hand ist mit einem roten Punkt angezeigt, die des kleinen Fingers durch einen grünen Punkt. Die gespiegelte Lippe ist durch einen unausgefüllten hellblauen Kreis dargestellt und die somatosensorische Lippenrepräsentation der Amputationsseite ist durch den rosafarbenen, die der intakten Seite durch den dunkelblauen Punkt angezeigt.

Für den Phantomschmerzpatienten, der zusätzlich mit dem Cadwell-Stimulator untersucht wurde, sind die motorischen Muskelrepräsentationen des m.biceps.brachii und m.depressor labii inferioris sowie die Daten zur somatosensorischen Reorganisation in Abbildung 8 dargestellt.

Damit konnte die *Hypothese eines signifikant positiven Zusammenhangs zwischen der Stärke der somatosensorischen und der Stärke der motorischen Reorganisation bestätigt werden.*

Zusammenhang zwischen Phantomschmerz und somatosensorischer und motorischer Reorganisation

In diesem Abschnitt sollen die Hypothesen (6) und (7) geprüft werden die besagen, daß es *zwischen der Stärke des Phantomschmerz und dem Ausmaß der Reorganisation im primären somatosensorischen Kortex (SI) einen signifikant positiven Zusammenhang gibt* und, *daß es zwischen der Stärke des Phantomschmerzes und dem Ausmaß der Reorganisation im primären motorischen Kortex (MI) ebenfalls einen signifikant positiven Zusammenhang gibt.* Die Korrelationsanalysen ergaben, daß es zwischen dem Ausmaß an somatosensorischer Reorganisation und der Stärke des Phantomschmerzes (operationalisiert mit dem MPI) einen signifikant positiven Zusammenhang gibt (siehe Tabelle 6.1.21).

Tabelle 6.1.21 Korrelationskoeffizienten zwischen Phantomschmerz und der somatosensorischen Reorganisation und der motorischen Reorganisation (Spearman'sche Rangkorrelation)

| (N = 6) | Phantomschmerz (MPI) | |
|--|-------------------------|--------------|
| | r | p |
| Somatosensorische Reorganisation | .832 | .020* |
| Differenz zwischen der Lokalisation der Bizepsrepräsentation (COG, normalisiert) | .212 | .343 |

| | | |
|---|-------|---------------------|
| Differenz zwischen der Lokalisation der Bizepsrepräsentation (COG, logarithmiert) | .455 | .182 |
| Größenunterschied der motorischen Repräsentation des Bizeps, logarithmiert) | .693 | .061 ^(*) |
| lateral-medialer Abstand der OKP der Zygomaticus-repräsentation zu Cz); (N = 10) | -.939 | .003 ^{**} |

*** p < .001; **p < .01; * p < .05; (*) p < .10; α = .01 (einseitig)

Ebenfalls signifikant ist der Zusammenhang zwischen der motorischen Reorganisation der Zygomaticusrepräsentation und dem Phantomschmerz. Hier wiederum ergibt sich das negative Vorzeichen der Korrelation aus der Besonderheit dieses Reorganisationsmaßes. Der Zusammenhang zwischen der Reorganisation der Bizepsrepräsentation und dem Phantomschmerz ist tendenziell signifikant positiv. Damit kann insgesamt die Hypothese, daß es einen *signifikant positiven Zusammenhang zwischen der somatosensorischen Reorganisation und dem Phantomschmerz* gibt, *bestätigt* werden. Die zweite Hypothese, die einen *signifikant positiven Zusammenhang zwischen der motorischen Reorganisation und dem Phantomschmerz* annimmt, konnte *zum Teil ebenfalls bestätigt* werden.

Motorische Reorganisation, Phantomschmerz und Prothesegebrauch

In diesem Abschnitt sollen die Hypothese (8) und (9) überprüft werden, die besagen, daß Die Stärke des Phantomschmerzes negativ korreliert ist mit dem Ausmaß des täglichen Prothesegebrauchs und, daß ebenso das Ausmaß der motorischen Reorganisation negativ korreliert ist mit dem Ausmaß des täglichen Prothesegebrauchs. In Tabelle 6.1.22. wird deutlich, daß Amputierte ohne Prothese ein signifikant größeres Ausmaß an motorischer Reorganisation (hier operationalisiert durch die laterale und mediale Verschiebung der Bizepsrepräsentation) zeigten. Sie zeigten ebenso eine tendenziell signifikant stärkere somatosensorische Reorganisation als Amputierte ohne Prothese. Die Stärke der Phantomschmerzen war nicht signifikant unterschiedlich in den beiden Gruppen.

Tabelle 6.1.22 Vergleich der Amputierten mit und ohne Prothese

| | Amputierte mit Prothese (N=7) | | Amputierte ohne Prothese (N=3) | | | | |
|---|-------------------------------------|-----------|--------------------------------------|-----------|----------|-----------|--------------|
| | M | SD | M | SD | t | df | P |
| Phantomschmerz (MPI) | 1.24 | (1.69) | 2.67 | (2.33) | 1.10 | 8 | .151 |
| Gewichteter täglicher Prothesegebrauch | 27.97 | (21.81) | 0.00 | (0.00) | -3.39 | 6.00 | .008 |
| Funktionsübernahme durch den intakten Arm | 86.00 | (20.88) | 75.50 | (30.50) | .53 | 7 | .312 |
| Laterale Verschiebung der Bizepsrepräsentation (in cm) | 0.29 | (0.76) | 1.67 | (1.20) | 2.29 | 8 | .026* |
| Mediale Verschiebung der Bizepsrepräsentation (in cm) | 1.00 | (1.20) | 2.00 | (0.00) | 2.29 | 6.00 | .031* |
| Lateral-mediale Verschiebung der Zygomaticusrepräsentation (in cm) | 1.14 | (0.69) | 1.33 | (0.58) | .42 | 8 | .344 |
| Somatosensorische Reorganisation (in °) (N=3:3) | 1.10 | (1.74) | 3.97 | (1.86) | 1.96 | 4 | .061* |

*** p < .001; **p < .01; * p < .05; (*) p < .10; α = .01 (einseitig)

Tabelle 6.1.23. zeigt die Korrelationskoeffizienten zwischen somatosensorischer und motorischer Reorganisation sowie dem Phantomschmerz mit dem Ausmaß der Funktionsübernahme durch den intakten Arm und mit dem gewichteten täglichen Prothesegebrauch.

Tabelle 6.1.23 Korrelationskoeffizienten zwischen somatosensorischer und motorischer Reorganisation und dem gewichteten täglichen Prothesegebrauch und dem Ausmaß der Funktionsübernahme durch den intakten Arm (Spearman'sche Rangkorrelation)

| (N = 10) | Tägl. Prothesegebrauch | | Funktionsübernahme durch den intakten Arm | |
|--|------------------------|---------------------|--|---------------------|
| | r | p | r | p |
| Phantomschmerz (MPI) | -.438 | .102 | .429 | .125 |
| Lateral-mediale Verschiebung der Bizepsrepräsentation (in cm) | -.657 | .019* | .684 | .021* |
| Differenz zwischen der Lokalisation der Bizepsrepräsentation (COG, logarithmiert) (N = 6) | -.333 | .259 | .795 | .030* |
| Größenunterschied der motorischen Repräsentation des Bizeps, logarithmiert) (N = 6) | -.212 | .343 | .736 | .048* |
| Lateral-mediale Verschiebung der Zygomaticusrepräsentation (in cm) | -.456 | .092 ^(*) | .071 | .428 |
| Somatosensorische Reorganisation (in cm; N = 6) | -.493 | .160 | .687 | .066 ^(*) |

*** $p < .001$; ** $p < .01$; * $p < .05$; (*) $p < .10$; $\alpha = .01$ (einseitig)

Der gewichtete tägliche Prothesegebrauch war signifikant negativ korreliert mit der Verschiebung der lateralen Grenze der Bizepsrepräsentation – je geringer die laterale Verschiebung, desto größer war der gewichtete tägliche Prothesegebrauch ($r = -.657$; $N = 10$; $p < .05$). Auch andere Maße der motorischen Reorganisation waren eher negativ korreliert zum gewichteten täglichen Prothesegebrauch (siehe Tabelle 6.1.23.).

So war z.B. die lateral-mediale Verschiebung der Zygomaticusrepräsentation tendenziell signifikant negativ zum Ausmaß des täglichen Prothesegebrauchs korreliert. Das Ausmaß der Funktionsübernahme durch den intakten Arm war positiv korreliert zur Verschiebung der medialen Grenze der Bizepsrepräsentation – diese war um so größer, je größer die Funktionsübernahme durch den intakten Arm war ($r = .684$; $N = 10$; $p < .05$). Des weiteren

war die Größendifferenz der Bizepsrepräsentation signifikant positiv mit der Funktionsübernahme durch den intakten Arm korreliert. Auch die somatosensorische Reorganisation war tendenziell signifikant positiv korreliert mit dem Ausmaß der Funktionsübernahme durch den intakten Arm. Zwischen dem Phantomschmerz und dem täglichen Prothesegebrauch ergab sich keine signifikante Korrelation, aber der Zusammenhang ist eher negativ (siehe Tabelle 6.1.23.), während er für den Zusammenhang zwischen Phantomschmerz und Funktionsübernahme durch den intakten Arm eher positiv war. Damit konnte die *Hypothese von einer signifikant negativen Korrelation zwischen der motorischen Reorganisation und dem Ausmaß des täglichen Prothesegebrauchs bestätigt* werden. *Nicht bestätigt* jedoch wurde die *Hypothese einer signifikant negativen Korrelation zwischen dem Phantomschmerz und dem Prothesegebrauch*.

Stärke des Teleskopphänomens und somatosensorische und motorische Reorganisation

In diesem Abschnitt sollen die Hypothesen (10) und (11) überprüft werden, die besagen daß es *zwischen der Stärke des Teleskopphänomens und dem Ausmaß der Reorganisation im primären somatosensorischen Kortex (SI) und zwischen der Stärke des Teleskopphänomens und der Reorganisation im primären motorischen Kortex (MI) einen signifikant positiven Zusammenhang gibt*. Patienten, die ein Teleskopphänomen berichteten hatten sowohl ein signifikant höheres Ausmaß an somatosensorischer als auch an motorischer Reorganisation (wie in Tabelle 6.1.24. ersichtlich). Die Stärke des Phantomschmerzes unterschied sich nicht in den Gruppen der Patienten mit und ohne Teleskopphänomen. Tabelle 6.1.25. zeigt die Korrelationskoeffizienten für die Zusammenhänge zwischen dem Teleskopphänomen und der somatosensorischen und motorischen Reorganisation. Es ist deutlich, daß die motorische Reorganisation in einem engen Zusammenhang mit der Stärke des Teleskopphänomens steht. Zwischen der Reorganisation der Bizepsrepräsentation und der Stärke des Teleskopphänomens gibt es einen signifikant positiven Zusammenhang. Zwischen dem Teleskopphänomen und der Reorganisation der Zygomaticusrepräsentation gibt es einen

Tabelle 6.1.24 Vergleich der Amputierten mit und ohne Teleskopphänomen

| | Amputierte mit | Amputierte ohne |
|--|----------------|-----------------|
|--|----------------|-----------------|

| | Teleskopphän. (N=5) | | Teleskopphän. (N=5) | | | | |
|---|------------------------|-----------|------------------------|-----------|----------|-----------|---------------------------|
| | M | SD | M | SD | t | df | P |
| Phantomschmerz (MPI) | 1.95 | (2.02) | 1.40 | (1.95) | -.43 | 8 | .339 |
| Somatosensorische Reorganisation | 3.75 | (1.58) | 0.09 | (0.01) | -3.09 | 4 | .018* |
| Differenz zwischen der Lokalisation der Bizepsrepräsentation (COG, normalisiert) | 12.05 | (4.89) | 1.80 | (0.42) | -4.16 | 3.09 | .012* |
| Differenz zwischen der Lokalisation der Bizepsrepräsentation (COG, logarithmiert) | 0.77 | (0.75) | 0.03 | (0.07) | -2.11 | 3.10 | <i>.061^(*)</i> |
| Größenunterschied der motorischen Repräsentation des Bizeps, logarithmiert) | 0.52 | (0.49) | 0.00 | (0.01) | -1.42 | 4 | .114 |
| Differenz der MEP-Amplituden am Zygomaticus | 66,62 | (40,18) | 25,08 | (35,82) | -1,73 | 8 | <i>.062^(*)</i> |

*** p < .001; **p < .01; * p < .05; (*) p < .10; α = .01 (einseitig)

tendenziell signifikant negativen Zusammenhang. Die somatosensorische Reorganisation und die Stärke des Phantomschmerzes waren nicht signifikant mit der Stärke des Teleskopphänomens korreliert, weisen jedoch eher ebenfalls einen positiven Zusammenhang auf (siehe Tabelle 6.1.25.). Damit kann die *Hypothese von einem signifikant positiven Zusammenhang zwischen der motorischen Reorganisation und der Stärke des Teleskopphänomens bestätigt* werden, die *Hypothese von einem signifikant positiven Zusammenhang zwischen der somatosensorischen Reorganisation und der Stärke des Teleskopphänomens* muß jedoch auf der Grundlage der Ergebnisse *abgelehnt* werden, dennoch weist der Korrelationskoeffizient in die erwartete positive Richtung.

Tabelle 6.1.25 Korrelationskoeffizienten zwischen der Stärke des Teleskopphänomens und dem Phantomschmerz, der somatosensorischen Reorganisation sowie der motorischen Reorganisation (Spearman'sche Rangkorrelation)

| (N = 6) | Stärke des Teleskopphänomens | |
|---|------------------------------|---------------------|
| | r | p |
| Phantomschmerz (MPI) | .154 | .385 |
| Somatosensorische Reorganisation | .529 | .140 |
| Differenz zwischen der Lokalisation der Bizepsrepräsentation (COG, nor) | .928 | .004* |
| Differenz zwischen der Lokalisation der Bizepsrepräsentation (COG, log) | .812 | .025* |
| Größenunterschied der motorischen Repräsentation des Bizeps, logarithmiert) | .638 | .087 ^(*) |
| Differenz der MEP-Amplituden am Zygomaticus (N = 10) | .537 | .055 ^(*) |

*** p < .001; **p < .01; * p < .05; (*) p < .10; α = .01 (einseitig)

Stumpfschmerz und somatosensorische und motorische Reorganisation

In diesem Abschnitt sollen die Hypothese (12) und (13) überprüft werden, nach denen es *zwischen der Stärke des Stumpfschmerzes und dem Ausmaß der Reorganisation im primären somatosensorischen Kortex (SI) keinen und zwischen der Stärke des Stumpfschmerzes und dem Ausmaß der Reorganisation im primären motorischen Kortex (MI) einen signifikanten Zusammenhang gibt*. Die Überprüfbarkeit dieser Hypothese gestaltete sich in der vorliegenden Stichprobe etwas schwierig, da das Phänomen selbst nur bei drei Patienten vorkam. Dennoch zeigt Tabelle 6.1.26. deutlich, daß Amputierte mit Stumpfschmerz ein signifikant positives bzw. tendenziell signifikant positives höheres

Ausmaß an motorischer Reorganisation aufweisen. Sie haben außerdem tendenziell stärkere Phantomschmerzen als Patienten ohne Stumpfschmerzen. Für die somatosensorische Reorganisation konnten aufgrund der Stichprobengröße keine Gruppenvergleiche berechnet werden, aber auch hier ist deutlich, daß Patienten mit Stumpfschmerz ein höheres Ausmaß an somatosensorischer Reorganisation haben.

Tabelle 6.1.26 Vergleich der Amputierten mit und ohne Stumpfschmerz

| | Amputierte mit Stumpfschmerz (N=3) | | Amputierte ohne Stumpfschmerz (N=7) | | | | |
|---|--|-----------|---|-----------|----------|-----------|---------------------|
| | M | SD | M | SD | t | df | P |
| Phantomschmerz (MPI) | 2.90 | (1.15) | 1.14 | (1.96) | -1.42 | 8 | .096 ^(*) |
| Differenz der Motorschwelle für den Bizeps | 34.40 | (16.89) | 16.53 | (18.66) | -1.42 | 8 | .096 ^(*) |
| Differenz der MEP-Amplituden am Bizeps | 166.87 | (98.77) | 52.00 | (45.84) | -2.63 | 8 | .015 [*] |
| Lateral-mediale Verschiebung des Bizeps (COG, logarithmiert, N = 1:5) | 1.69 | - | 0.27 | (0.47) | - | - | - |
| Größenunterschied der motorischen Repräsentation des Bizeps, logarithmiert) (N = 1:5) | 1.16 | - | 0.19 | (0.28) | - | - | - |
| Somatosensorische Reorganisation (N = 1:5) | 3.10 | - | 2.42 | (2.50) | - | - | - |

*** p < .001; **p < .01; * p < .05; (*) p < .10; α = .01 (einseitig)

Tabelle 6.1.27. zeigt die Korrelationskoeffizienten zwischen dem Stumpfschmerz und der somatosensorischen und der motorischen Reorganisation sowie dem Phantomschmerz. Der Phantomschmerz sowie die motorische Reorganisation korrelierten tendenziell signifikant

positiv mit der Stärke des Stumpfschmerzes, während es zwischen der Stärke der kortikalen Reorganisation und dem Stumpfschmerz keinen signifikanten Zusammenhang gab.

Insgesamt konnte die *Hypothese, daß zwischen der Stärke des Stumpfschmerzes und der Stärke der somatosensorischen Reorganisation kein Zusammenhang besteht, bestätigt* werden. Statistisch konnte die *Hypothese von einem signifikant positiven Zusammenhang zwischen der Stärke des Stumpfschmerzes und der Stärke der motorischen Reorganisation zum Teil nicht bestätigt* werden, obwohl die Ergebnisse einen Zusammenhang in die erwartete Richtung indizieren.

Tabelle 6.1.27 Korrelationskoeffizienten zwischen Stumpfschmerz und der somatosensorischen Reorganisation und der motorischen Reorganisation sowie dem Phantomschmerz (Spearman'sche Rangkorrelation)

| (N = 6) | Stumpfschmerz (MPI) | |
|---|---------------------|---------------------|
| | r | p |
| Phantomschmerz (MPI) | .485 | .078 ^(*) |
| Differenz der Motorschwelle für den Bizeps | .514 | .064 ^(*) |
| Differenz der MEP-Amplituden am Bizeps | .500 | .071 ^(*) |
| Lateral-mediale Verschiebung des Bizeps (COG, N = 6) | .655 | .079 ^(*) |
| Größenunterschied der motorischen Repräsentation des Bizeps, logarithmiert) (N = 6) | .655 | .079 ^(*) |
| Somatosensorische Reorganisation (N = 6) | .266 | .305 |

*** $p < .001$; ** $p < .01$; * $p < .05$; (*) $p < .10$; $\alpha = .01$ (einseitig)

6.1.8 Hypothesengeleitete Zusammenfassung

In der Untersuchung 6.1. konnte die *Hypothese (1)* einer signifikanten Verringerung der Motorschwellen auf der amputierten Seite bei Patienten mit Phantomschmerz nicht bestätigt werden. Die *Hypothese (2)* über größere MEPs auf der amputierten Seite bei Patienten mit Phantomschmerz konnte für den Bizeps brachii bestätigt werden, nicht jedoch für den m.zygomaticus bzw. den depressor labii inferioris. Die *Hypothese (3)* einer größeren kortikalen Repräsentation der Muskeln benachbart zur Amputation konnte bestätigt werden.

Die *Hypothese (4)* von einer signifikant nach medial verschobenen Gesichtsrepräsentation bei Patienten mit Phantomschmerz konnte für den m.zygomaticus bestätigt werden. Für den Bizeps ergab sich ebenfalls ein signifikanter Seitenunterschied: die Bizepsrepräsentation war jedoch nicht wie erwartet nach lateral sondern signifikant nach medial verschoben. Damit kann die Hypothese, daß die Bizepsrepräsentation der amputierten Seite kortikal lateraler repräsentiert ist bei Patienten mit Phantomschmerz nicht bestätigt werden.

Bestätigt werden konnte die *Hypothese (5)* eines signifikant positiven Zusammenhangs zwischen der Stärke der somatosensorischen und der Stärke der motorischen Reorganisation. Sowohl die *Hypothese (6)*, daß es einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen der somatosensorischen Reorganisation und dem Phantomschmerz gibt, als auch die *Hypothese (7)*, die einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen der motorischen Reorganisation und dem Phantomschmerz annimmt, konnten bestätigt werden.

Auch die *Hypothese (9)* von einer signifikant negativen Korrelation zwischen der motorischen Reorganisation und dem Ausmaß des täglichen Prothesegebrauchs konnte bestätigt werden. Nicht bestätigt jedoch wurde die *Hypothese (8)* einer signifikant negativen Korrelation zwischen dem Phantomschmerz und dem Prothesegebrauch.

Die *Hypothese (10)* von einem signifikant positiven Zusammenhang zwischen der somatosensorischen Reorganisation und der Stärke des Teleskopphänomens muß ebenfalls abgelehnt werden. Die *Hypothese (11)* von einem signifikant positiven Zusammenhang zwischen der motorischen Reorganisation und der Stärke des Teleskopphänomens konnte

dagegen bestätigt werden. Die *Hypothese (12)*, wonach es zwischen der Stärke des Stumpfschmerzes und der Stärke der somatosensorischen Reorganisation keinen Zusammenhang gibt, konnte bestätigt werden. Die *Hypothese (13)* von einem signifikant positiven Zusammenhang zwischen der Stärke des Stumpfschmerzes und der Stärke der motorischen Reorganisation konnte nur tendenziell bestätigt werden.

Zusammenfassend zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der topographischen motorischen Reorganisation der Zygomaticus- als auch der Bizepsrepräsentation auf der amputierten Seite und der Stärke des Phantomschmerzes. Auch die MEP-Amplituden waren bei Patienten mit Phantomschmerz, verglichen mit denen ohne Phantomschmerz, signifikant höher auf der intakten Seite. Die somatosensorische Reorganisation war ebenfalls signifikant positiv korreliert mit dem Phantomschmerz. Somatosensorische und motorische Reorganisation waren eng miteinander assoziiert. Motorische Reorganisation war des weiteren signifikant positiv korreliert mit der Stärke des Teleskopphänomens und negativ korreliert mit dem Ausmaß des täglichen Prothesegebrauchs. Des weiteren war motorische Reorganisation tendenziell positiv korreliert mit dem Stumpfschmerz.

6.1.9 Diskussion der Ergebnisse

6.1.9.1 Interpretation

Die Ergebnisse zu den einzelnen Korrelaten der motorischen Reorganisation, wie sie mittels TMS operationalisiert wurden, indizieren, daß sich Patienten mit und ohne Phantomschmerz im Ausmaß ihrer motorischen Reorganisation signifikant voneinander unterscheiden. Solche Unterschiede betrafen vor allem eine Erhöhung der MEP-Amplituden des Bizeps am Stumpf, eine Vergrößerung der kortikalen Repräsentation von Muskeln benachbart zur Amputation und Verschiebungen der kortikalen Repräsentation des Gesichtsmuskels in das deafferenzierte Areal. Höhere MEPs am Bizeps der amputierten Seite korrespondieren mit Befunden aus der Literatur zur motorischen Reorganisation nach Amputation (Cohen et al., 1991; Fuhr et al., 1992; Kew et al., 1994; Ridding & Rothwell, 1995; Chen et al., 1998), vorübergehender Deafferenzierung (Brasil-Neto et al., 1992, 1993; Ziemann et al., 1998) und Immobilisierung (Liepert et al., 1995;

Zanette et al., 1997). Veränderungen in den MEPs reflektieren Veränderungen in der Erregbarkeit oder der Repräsentation der Muskeln auf der Ebene des Motorkortex und werden in der Literatur vor allem auf GABAerge Mechanismen zurückgeführt (Brasil-Neto et al., 1992, 1993; Ridding & Rothwell, 1995; Ziemann et al., 1998). In dieser Studie wurden die obengenannten Befunde zu den MEPs aus der Literatur repliziert und dahingehend erweitert, daß signifikant erhöhte MEPs nur bei Patienten mit Phantomschmerz zu finden waren, was eine erhöhte motorkortikale Erregbarkeit neben einer erhöhten somatosensorischen kortikalen Erregbarkeit bei diesen Patienten indiziert. Anders als erwartet, waren die Motorschwellen auf der amputierten Seite bei Patienten mit Phantomschmerz nicht signifikant niedriger. In der Literatur geht man davon aus, daß die Motorschwellen hauptsächlich eine postsynaptische neuronale Membranerregbarkeit reflektieren, die auf der Basis langandauernder funktioneller und struktureller Reorganisationsprozesse, wie sie nach einer Amputation mit Phantomschmerz einhergehen könnten, entsteht und von GABAergen und glutamatergen Mechanismen unebeeinflußt zu sein scheint. In der Regel werden Verringerungen der Motorschwellen nicht gefunden nach vorübergehender Deafferenzierung (Brasil-Neto et al., 1992, 1993; Ziemann et al., 1998) oder Immobilisierung (Liepert et al., 1995; Zanette et al., 1997). Aufgrund des fehlenden Zusammenhangs mit dem Phantomschmerz in dieser Untersuchung muß angenommen werden, daß Veränderungen der Motorschwelle, wie sie z.B. von Cohen et al. (1991) nach einer Amputation gefunden wurden, auf andere Einflußfaktoren zurückgeführt werden müssen. Eine explorative Analyse ergab einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen der Schwellendifferenz des Bizeps brachii der inakten und der amputierten Seite und der Dauer des Zurückliegens der Amputation.

Die topographischen Veränderungen der Gesichtsmuskeln entsprechen ebenfalls Befunden aus der Literatur zur somatosensorischen (z.B. Pons et al., 1991; Flor et al., 1995) und motorischen Reorganisation (Pascual-Leone et al., 1996), wonach bei einer Deafferenzierung die Gesichtsrepräsentation Funktionen des deafferenzierten Areal übernimmt. Als Erweiterung zu Befunden zur motorischen Reorganisation nach einer Amputation indizieren die Ergebnisse dieser Studie, daß eine solche topographische Verschiebung der motorkortikalen Gesichtsrepräsentation bei Patienten mit Phantomschmerz signifikant größer ist als bei Patienten ohne Phantomschmerz. Dieses Ergebnis ging einher mit einer stärkeren Invasion der Lippe im deafferenzierten somatosensorischen Kortex bei diesen Patienten. Für den Bizeps wurde eine mehr laterale Verschiebung erwartet, jedoch war der Schwerpunkt der Bizepsrepräsentation für die

Amputationsseite signifikant medialer repräsentiert, jedoch breitete sich die Repräsentation lateral und medial (siehe Abb. 6) aus.

In der vorliegenden Untersuchung konnte eine zentrale Hypothese dieser Arbeit, die einen engen Zusammenhang zwischen der motorischen Reorganisation und dem Phantomschmerz annimmt, bestätigt werden. Des weiteren wurde ein enger Zusammenhang zwischen der motorischen und der somatosensorischen Reorganisation nachgewiesen. Die motorische Reorganisation war außerdem signifikant positiv korreliert zur Stärke des Teleskopphänomens und korrespondiert damit mit Befunden von Pascual-Leone et al. (1996), der fand, daß eine komplette motorische Reorganisation mit einem kompletten Hineinwandern des Phantomgliedes in den Stumpf einherging. Jedoch hatten in seiner Untersuchung Phantomschmerz und motorische Reorganisation und Phantomschmerz und das Teleskopphänomen eine inverse Beziehung. Damit wird die Frage nach der Bedeutung der motorischen Reorganisation nach einer Amputation erneut aufgeworfen – während die Befunde von Pascual-Leone et al. (1996) eine eher kompensatorische Bedeutung indizieren, sprechen die hier vorhelegten Befunde eher für eine maladaptive Rolle von spontanen Reorganisationsprozessen nach einer Amputation. Dies wird noch untermauert durch den Fakt, daß auch der Stumpfschmerz tendenziell signifikant positiv mit der motorischen Reorganisation korrelierte.

Eine weitere wichtige Hypothese dieser Arbeit war die des negativen Zusammenhangs zwischen der motorischen Reorganisation und dem Ausmaß des täglichen Prothesegebrauchs, die bestätigt werden konnte. Damit könnte die Prothese verhaltensrelevante Eingänge in den somatosensorischen und motorischen Kortex bedeuten, die einer Reorganisation, d.h. Funktionsübernahme des deafferenzierten Areals durch benachbarte Repräsentationen, entgegenwirken könnten durch Ersetzen des ungeordneten Einstroms (neurales Rauschen, Spitzer et al., 1995). Damit könnten Mechanismen der nutzungsabhängigen Plastizität (siehe Kapitel 2.4.3.) im motorischen und somatosensorischen Kortex eine nützliche Rolle nach einer Amputation spielen.

6.1.9.2 Methodenkritische Diskussion

Methodenkritisch ist zu dieser Studie anzumerken, daß aufgrund der nichtgenügenden Fokalität der Dantec-Spule und dem zu kleinen applizierten Gitter entsprechend dem

stimuliert wurde, für die Repräsentation des Zygomaticusmuskels nicht alle Analysen (z.B. Bestimmung des COG) durchgeführt werden konnten. Generell diene die Dantec-Spule eher zur Messung der motorkortikalen Erregbarkeit und der groben Positionsbestimmung der Muskelrepräsentationen. Zum Erhalt validerer Ergebnisse über die exakte Größe und Ausbreitung der Muskelrepräsentationen wurde eine Nachuntersuchung an zwei Patienten mit einigen Modifikationen durchgeführt. In dieser Nachuntersuchung wurde die Anzahl von Stimulationen pro Ort auf 10 erhöht, das applizierte Netz, entsprechend dem stimuliert wurde, wurde vergrößert, um auch für die Größe der Gesichtsmuskelrepräsentation optimale Ergebnisse zu erzielen. Geplant war die Nachuntersuchung von 6 Patienten, jedoch fiel in der Mitte der Messungen der Cadwell-Stimulator aus, der in Deutschland nicht mehr vertrieben wird, und somit mußte die Nachuntersuchung aus logistischen Gründen abgebrochen werden. Ein generelles Problem bei der TMS ist es, sicherzustellen, daß auch die gleichen physiologischen Reizbedingungen auf beiden Seiten vorliegen. Dies ist schwierig, da auch die Fläche, die erregt wird, von der Reizstärke abhängt. Generell ist aber bekannt, daß die TMS ein valides und reliables Instrument zur Messung topographischer Muskelrepräsentationen ist (siehe Kapitel 3.3.1.3.), das in dieser Studie die Messung der kortikalen Reorganisation nach einer Amputation erlaubte und den Erhalt signifikanter Ergebnisse ermöglichte.

6.2 Studie II: Untersuchung der Plastizität in den motorischen Kortexarealen mittels ereigniskorrelierter motorischer Hirnpotentiale sowie Untersuchung globaler kortikaler Erregungsmuster mittels eines visuellen Oddball-Paradigmas

6.2.1 Untersuchung der Plastizität in den motorischen Kortexarealen mittels ereigniskorrelierter motorischer Hirnpotentiale

Aus den Befunden in Kapitel 3.3. ergibt sich, daß die Methode der Ableitung

bewegungsinduzierter kortikaler Potentiale (bikP) aufgrund seiner Vorteile gegenüber dem klassischen BP-Paradigma gut geeignet ist, um Veränderungen im sensorimotorischen Kortex zu überprüfen (Gerloff et al., 1997; Kopp et al., 1998). Deswegen wird in modifizierter Form ein steady state MRCP-Paradigma angewandt. Für die Ableitung der bikP auf Zungenbewegungen soll eine modifizierte Prozedur nach Ikeda et al. (1995) im steady-state Paradigma angewendet werden. Aus der Literatur ist bekannt, daß die

Ableitung von Mundbewegungen im allgemeinen schwieriger ist aufgrund der häufig auftretenden Artefakte, die sie im EEG verursachen.

Als Abhängige Variablen für diese Studie ergeben sich

- die Potentialstärken der post-MP₁₀₀ und der post-MP₃₀₀ (root mean squares, RMS) sowie
- die Unterschiede in der Dipollokalisierung (Euklidische Distanz, City-Block-Distanz).

6.2.2 Untersuchung globaler kortikaler Erregungsmuster mittels eines visuellen Oddball-Paradigmas

Larbig et al. (1996) berichteten in ihrer Studie über Unterschiede in der Verarbeitung schmerzbezogenen und nichtschmerzbezogenen verbalen Materials (Wörter) bei Patienten mit Phantomschmerz verglichen mit Patienten ohne Phantomschmerz. Phantomschmerzpatienten reagierten sowohl auf schmerzbezogene als auch auf neutrales Wortmaterial mit einer erhöhten kortikalen Aktivierung (N1, P3), was die Autoren auf ein höheres allgemeines kortikales Erregungsniveau zurückführen (siehe Kapitel 2.3.) Zur Überprüfung dieser Hypothese soll ein visuelles Oddball-Paradigma angewendet werden.

Bei einem Oddball-Paradigma handelt es sich um eine Zielreizerkennungsaufgabe, in der eine Person gebeten wird, ihre Aufmerksamkeit auf eine Sequenz von Stimuli zu richten und zwischen zufällig erscheinenden seltenen Zielreize, die eine bestimmte Reaktion erfordern, und die zusammen mit häufigen Reizen ohne spezielle Bedeutung für die Aufgabe dargeboten werden. Die P300 ist normalerweise höher auf selten dargebotenen Reize in einem Oddball-Paradigma.

Als abhängige Variablen ergibt sich

- die Höhe der Amplituden der P3

6.2.3 Hypothesen der Studie II

Bewegungsinduzierte kortikale Potentiale (bikP)

(1) *Die Potentialstärken (root mean squares, RMS) der bikP für Zungenbewegungen sind bei den Patienten mit Phantomschmerz signifikant höher.* Diese Hypothese ist kompatibel

mit Befunden, wonach sensorische Mundstimulation auf der amputierten Seite signifikant größere magnetenzephalographische Potentiale bei Patienten mit Phantomschmerz evozierte (Elbert et al., 1994; Flor et al., 1995).

(2) *Handpotentiale und Fußpotentiale zeigen keine signifikant erhöhten Potentialstärken bei den Phantomschmerzpatienten.* Diese Hypothese ist kompatibel mit Befunden, wonach sensorische Stimulation der Finger der intakten Hand und der Zehen auf der amputierten Seite keine größeren magnetenzephalographische Potentiale bei Patienten mit Phantomschmerz evozierte (Elbert et al., 1994; Flor et al., 1995).

(3) *Der Abstand zwischen der Mundlokalisation der amputierten Seite und der gespiegelten Lokalisation der intakten Hand ist signifikant geringer bei den Patienten mit Phantomschmerz.* Diese Hypothese wird aufgestellt auf der Grundlage vorangegangener Befunde zum somatosensorischen Kortex, wonach man bei Phantomschmerzpatienten eine signifikante Verschiebung des Mundareals in das deafferenzierte Handareal fand (Elbert et al., 1994; Flor et al., 1995; Birbaumer et al., 1997; Flor et al., 1998; Montoya et al., 1998).

(4) *Die Fußlokalisation ist bei beiden Gruppen symmetrisch.* Diese Hypothese ist entsprechend Befunden zum somatosensorischen Kortex, wonach die somatosensorische Fußrepräsentation bei beiden Patientengruppen symmetrisch war (Montoya et al., 1998).

P3-Amplituden im visuellen Oddball-Paradigma

(5) *Die P3-Amplituden sind bei Patienten mit Phantomschmerz sowohl auf Zielreize als auch auf häufige Reize signifikant höher als bei den Patienten ohne Phantomschmerz.*

Larbig et al. (1996) fanden während der visuellen Präsentation von neutralen und schmerzrelevanten Wörtern bei den Phantomschmerzpatienten generell erhöhte Potentiale (N1, LPP) unabhängig vom emotionalen Wortgehalt.

(6) Phantomschmerz und Reorganisation im motorischen Kortex:

Zwischen der Stärke des Phantomschmerzes und dem Ausmaß der Reorganisation im primären motorischen Kortex (MI) gibt es einen signifikant positiven Zusammenhang.

Dies wird angenommen aufgrund des nachgewiesenen Zusammenhanges zwischen dem Ausmaß der somatosensorischen Reorganisation und der Stärke des Phantomschmerzes

(z.B. Flor et al., 1995) und aufgrund der nachgewiesenen engen anatomisch-funktionellen Verknüpfung des somatosensorischen und motorischen Kortex (Sakamoto et al., 1987; Kaneko et al., 1994).

(7) Phantomschmerz und Erhöhung unspezifischer kortikaler Erregungsmuster

Zwischen der Stärke des Phantomschmerz und dem Ausmaß der Erhöhung der P3-Amplituden im visuellen Oddball-paradigma gibt es einen signifikant positiven Zusammenhang.

Larbig et al. (1996) konnten bei Patienten mit Phantomschmerz signifikant erhöhte ereigniskorrelierte Potentiale auf Worte unterschiedlichen emotionalen Inhalts nachweisen – unabhängig von der Reizkategorie des Wortes.

(8) Motorische Reorganisation und Prothesegebrauch

Das Ausmaß der motorischen Reorganisation ist negativ korreliert mit dem Ausmaß des täglichen Prothesegebrauchs. Es ist anzunehmen, daß der Prothesegebrauch eine Invasion benachbarter Areale in das deafferenzierte Areal verhindern und damit motorische Reorganisation und Phantomschmerz verhindern könnte (durch Ersetzen des Rauschens durch kontrollierten Einstrom im Sinne des Modells von Spitzer et al., 1995). Prothesegebrauch könnte einen verhaltensrelevanten Einstrom in das deafferenzierte Areal bedeuten.

(9) Phantomschmerz und Prothesegebrauch

Die Stärke des Phantomschmerzes ist negativ korreliert mit dem Ausmaß des täglichen Prothesegebrauchs. Ausgangspunkt sind die Befunde aus der Literatur von Steinbach et al. (1992), die eine signifikant stärkere Prothesebenutzung bei Patienten ohne oder mit nur seltenen Phantomschmerzen fanden. Diese Hypothese widerspricht Befunden von Sherman et al. (1983).

(10) Stärke des Teleskopphänomens und motorische Reorganisation

Zwischen der Stärke des Teleskopphänomens und der Reorganisation im primären motorischen Kortex (MI) gibt es einen signifikant positiven Zusammenhang..

Pascual-Leone et al. (1996) fanden, daß eine vollständige motorische Reorganisation mit einem vollständigen Hinwandern der Phantomhand in den Stumpf einhergeht.

(11) Phantomschmerz und präamputativer Schmerz

Zwischen dem Phantomschmerz und dem präamputativem Schmerz gibt es einen signifikant positiven Zusammenhang. Diese Hypothese stützt sich auf Befunde von Katz & Melzack (1990), die davon ausgehen, daß der Phantomschmerz dem Schmerz vor der Amputation entspricht, d.h., daß sich vor der Amputation ein Schmerzgedächtnis für das amputierte Glied etabliert hat.

6.2.4 Stichprobe

Insgesamt wurden 10 Armamputierte (5 mit, 5 ohne Phantomschmerz) untersucht. Das mittlere Alter der Stichprobe war 57,10 Jahre (SD = 12,02; Range 33-72 Jahre).

Tabelle 6.2.1 Demographische und klinische Daten der Amputierten mit und ohne Phantomschmerz

| Vpn | Alter | Geschlecht | Amp.-seite | Händigkeit vor Amput | Grund der Amputation | Präamp. Schmerz | Phantom schmerz | Phantom empf. | Stumpf- schmerz | Stumpf- empf. | Teleskop phän. | Prothese |
|-----|-------|------------|------------|----------------------|----------------------|-----------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|----------------|----------|
| 1 | 67 | W | L | ? | Unfall | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Nein | Nein |
| 2 | 68 | M | R | R | Kriegsverl. | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja |
| 3 | 62 | M | L | R | Unfall | Nein | Nein | | Nein | Nein | Nein | Nein |
| 4 | 49 | W | R | R | Unfall | Nein | Ja | Ja | Nein | Nein | Ja | Ja |
| 5 | 56 | M | R | ? | Unfall | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| 6 | 72 | M | L | R | Blutvergift. | Ja | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein | Ja |
| 7 | 33 | W | R | ? | Unfall | ? | Nein | Nein | Ja | Nein | Nein | Nein |
| 8 | 61 | M | R | L | Osteosarkom | Ja | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein |
| 9 | 44 | M | L | R | Unfall | Nein | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja |
| 10 | 59 | M | R | R | Unfall | Nein | Ja | Ja | Nein | Ja | Ja | Ja |

? Person kann sich nicht erinnern

Die Amputation lag im Mittel 413,60 Monate zurück (SD = 245,62; 7-778 Monate), das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Amputation war 23,23 Jahre (SD = 18,06; 2,20-48 Jahre).

Die detaillierten demographischen und klinischen Informationen sind Tabelle 6.2.1. und 6.2.2. zu entnehmen. Insgesamt nahmen 3 Frauen (Alter M = 49,67 Jahre; SD = 17,01 Jahre) und 7 Männer (Alter M = 60,29 Jahre; SD = 8,99Jahre) an der Untersuchung teil.

6.2.5 Prozedur der Datengewinnung

Insgesamt bestand die Untersuchung aus zwei Teilen. In der ersten Sitzung wurde ein ausführliches diagnostisches Interview. In der zweiten Sitzung im psychophysiologischen Labor wurden die ereigniskorrelierten motorischen Hirnpotentiale abgeleitet und das visuelle Oddball-Paradigma durchgeführt.

6.2.5.1 *Die Erfassung von Phantomempfindungen und -schmerzen sowie des Prothesegebrauchs*

Informationen über schmerzhaft und nichtschmerzhaft Phantom- und Stumpfempfindungen sowie die Stärke des Teleskopphänomens wurden mittels des Interviews zum Phantom- und Stumpfschmerz (Flor et al., 1993) erfaßt. Zusätzliche Informationen zum Phantom- und Stumpfschmerz wurden mittels einer deutschen und für beide Phänomene modifizierten Version des MPI-D (Kerns et al., 1985, Flor et al., 1990) erfragt. Informationen zum Stumpf- und Prothesegebrauch wurden mittels des Stumpf- und Prothesefragebogens (Flor et al., 1995) gewonnen. Die Händigkeit wurde erfaßt mit dem Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield et al., 1971). Im einzelnen sind die psychometrischen Kriterien dieser Instrumente im Kapitel 3.1. und 6.1.5.1. beschrieben.

Die Erfassung der Händigkeit vor der Amputation: Die Händigkeit vor der Amputation wurde erfaßt mittels einer ins Deutsche übersetzten Version des Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971). Dabei handelt es sich um ein Instrument mit zwölf Items (siehe Anhang 4). Die Probanden werden gebeten für jede der aufgeführten Aktivitäten (z.B. Schreiben, Zeichnen, Werfen) anzugeben, ob sie diese ausschließlich mit rechts/links oder mit beiden Händen ausführen.

Tabelle 6.2.2 Demographische und klinische Daten der Amputierten mit und ohne Phantomschmerz

| | Amputierte mit Phantomschmerz (N=5) | | Amputierte ohne Phantomschmerz (N=5) | | | | |
|---|---|----------|--|----------|-------|------|---------------|
| | M (SD) | | M (SD) | | t | df | p |
| Alter (in Jahren) | 61.80 | (8.87) | 52.40 | (13.83) | 1.28 | 8 | .237 |
| Dauer der Amputation (in Monaten) | 371.40 | (269.34) | 455.80 | (242.36) | -.52 | 8 | .616 |
| Alter zum Zeitpunkt der Amputation (in Jahren) | 31.92 | (14.44) | 14.54 | (18.35) | 1.66 | 8 | .138 |
| Stumpflänge (cm vom Schlüsselbein) | 29.50 | (19.36) | 42.20 | (8.35) | -1.35 | 8 | .216 |
| Präamputativer Schmerz (SES) | 1.01 | (1.27) | 0.00 | (0.00) | 1.78 | 4.00 | .150 |
| Phantomschmerzstärke | | | | | | | |
| MPI-D | 1.77 | (0.70) | 0.00 | (0.00) | 5.61 | 4.00 | .005** |
| SES | 0.43 | (0.32) | 0.00 | (0.00) | 2.95 | 4.00 | .042* |
| VAS | 45.20 | (33.42) | 0.00 | (0.00) | 3.02 | 4.00 | .039* |
| Stumpfschmerzstärke | | | | | | | |
| MPI-D | 0.80 | (1.79) | 0.80 | (1.30) | .00 | 8 | 1.00 |
| SES | 0.17 | (0.38) | 0.21 | (0.31) | -.19 | 8 | .851 |
| VAS | 20.00 | (44.72) | 23.40 | (38.62) | -.13 | 8 | .901 |
| Stärke der nicht- schmerzhaften Phantom- empfindungen VAS | | | | | | | |
| | 42.40 | (30.16) | 25.00 | (43.30) | .74 | 8 | .482 |
| Adj. | 4.00 | (3.42) | 1.38 | (2.68) | 1.35 | 8 | .215 |
| Stärke der nicht- | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|--|---------------|----------|---------------|----------|-------|------|------|
| schmerzhaften Stumpf- empfindungen VAS | 21.40 | (29.30) | 2.20 | (4.92) | 1.44 | 4.23 | .218 |
| Adj. | 1.09 | (1.49) | 0.07 | (0.16) | 1.52 | 4.09 | .202 |
| Stärke des Teleskop- phänomens (Prozent) | 40.95 | (53.94) | 0.00 | (0.00) | 1.70 | 4.00 | .165 |
| Gewichtete Dauer der Prothesebenutzung | 390.60 | (796.09) | 172.20 | (156.26) | .66 | 8 | .564 |
| Tägliche Häufigkeit der Prothesebenutzung (0-4) | 2.00 | (2.00) | 1.40 | (1.95) | .48 | 8 | .644 |
| Gewichtete alltägliche Prothesebenutzung | 1.63 | (3.64) | 7.88 | (11.46) | -1.16 | 4.80 | .299 |
| Stärke der Übernahme von Funktionen durch den intakten Arm | 88.00 | (21.49) | 93.60 | (7.23) | -.55 | 8 | .596 |
| Stärke der Stimulation durch die Prothese (Prozent) | 32.00 | (21.34) | 0.00 | (0.00) | 2.00 | 4.00 | .116 |

*** p < .001; **p < .01; * p < .05; (*) p < .10; α = .05 (zweiseitig)

Für die Befragung der unilateral Armamputierten dieser Studie wurde der Zeitpunkt, auf den sich die Befragung bezieht, auf den Zeitpunkt vor der Amputation verlegt und die Befragung ist somit retrospektiv (siehe dazu methodenkritische Diskussion Kap. 3.1.). Die Schwierigkeit dabei war, daß sich einige Patienten aufgrund ihres geringen Alters zum Zeitpunkt der Amputation nicht an ihre Händigkeit erinnern konnten. Die Gütekriterien sind in der Literatur diskutiert (Oldfield, 1971) und lassen auf eine gute Reliabilität und Validität schließen.

6.2.5.2 Die Erfassung ereigniskorrelierter motorischer Hirnpotentiale bei einfachen Finger-, Fuß- und Zungenbewegungen sowie die Erfassung der P3

6.2.5.2.1 Geräte und Materialien

Die bewegungsinduzierten kortikalen Potentiale (bikPs) wurden durch kontinuierliche EEG- und EMG-Aufzeichnung in einer abgeschirmten Kabine (Faraday-Käfig) während der Ausführung einfacher Finger-, Fuß- und Zungenbewegungen erfaßt. EEG- und EMG-Signale wurden mittels Synamps-Verstärker (500-fach; 50Hz-DC; Abtastrate 250 Hz; siehe Gerloff et al., 1997; Kopp et al., 1998) aufgezeichnet. Abgeleitet wurde von 58 Kopfpositionen (ECI-Kappe; HEOG, VEOG; Zn-Elektroden, siehe Anhang 10).

Das EMG wurde mittels Oberflächenelektroden (auch Zn-Elektroden) für Zungenbewegungen vom m.orbicularis oris (nach Fridlund & Cacioppo, 1986; siehe Anhang 9), für Handbewegungen (Extensionen) vom m.extensor digitorum communis carpi (modifiziert nach Lippold, 1967; siehe Anhang 9) sowie für Fußbewegungen (Extensionen) vom m.extensor digitorum peroneus brevis (modifiziert nach Lippold, 1967; siehe Anhang 9). Für die zeitliche Objektivierung diente ein Metronom, das im Takt von 1 Hz die Aufforderung zur Bewegung indizierte. Die Stärke der Bewegungsausführung wurde kontrolliert mittels verstellbarer Vorrichtungen, mittels der aus einem Berechnungsindex, in den die pro Person gemessene Hand- bzw. Fußlänge einging, individuell die zurückzulegende Höhe der Extension festgelegt wurde. Für die Darbietung der Instruktionen wurde ein Farbmonitor benutzt, der 1 m vor der Versuchsperson in Augenhöhe platziert wurde.

Für die Ableitung der P3 im visuellen Oddball-Paradigma wurden dieselben Geräte und Materialien verwendet. Die EEG-Verstärkungsparameter waren 500-fache Verstärkung, 70Hz-DC; Abtastrate 500 Hz. Als Stimulusmaterial dienten die Buchstaben „A“ und „O“. Zielreize wurden mit 25-prozentiger Wahrscheinlichkeit dargeboten. Insgesamt wurden 200 Reize verabreicht, davon war bei der Hälfte (100 Reize) „A“, bei der anderen Hälfte „O“ der Zielreiz. Die Darbietungsreihenfolge von „A“ oder „O“ als Zielreize wurde über die Personen hinweg permutiert. Zur Darbietung von Instruktion und Stimuli diente ein in Turbo-Pascal geschriebenes Programm. Die Triggerung für die visuellen Reize erfolgte über eine I/O-Karte. Die mehr oder weniger individuelle Matrixverteilung der Elektrodenpositionen wurde digitalisiert mit einem dreidimensionalen infrarotbasierten

Kamerasystem (Optotrak), das die Referenzpunkte Nasion, linker und rechter präaurikulärer Punkt und Cz einschloß. Für weitere Analysen wurden die digitalisierten Elektrodenpositionen genutzt, um das aufgezeichnete EEG topographisch abzubilden und die bikP zu lokalisieren. Für die Überlagerung der Dipollokalisationen mit der individuellen anatomischen Struktur des Kortex wurden von jedem Patienten MR-Bilder angefertigt. (Siemens Vision MR 1.5 T Scanner, T1-gewichtet, TR = 22 ms, TE = 10 ms, Alpha = 30°, Scheibendicke = 1 mm)

6.2.5.2.2 Ablauf der Untersuchung

Bewegungsinduzierte kortikale Potentiale (bikPs) und die visuell evozierten Potentiale wurden in einer Laborsitzung erfaßt. Im ersten Teil der Untersuchung wurden EEG und EMG während der Durchführung einfacher, wiederholter, schneller metronominduzierter Hand- und Fußextensionen (Gerloff et al., 1997; Kopp et al., 1998) als auch Zungenprotrusionen (Ikeda et al., 1995) abgeleitet. Die Probanden saßen entspannt in einem EEG-Stuhl und waren instruiert, im Takt des Metronoms (1Hz) jeweils eine Extension/Protrusion auszuführen. Die Instruktion über den Bewegungsort wurden über den Bildschirm dargeboten (Pause, Fuß rechts, Fuß links, Hand, Zunge). Pro Ort wurden 720 Bewegungen durchgeführt. Der Ablaufmodus bestand darin, die jeweilige Bewegung 30 Sekunden lang auszuführen, was entweder von der Ausführung der gleichen Bewegung auf der anderen Seite für 30 Sekunden (Fuß) oder 30 Sekunden Pause (Hand, Zunge) gefolgt war, um einer Ermüdung vorzubeugen. Beim Fuß erfolgte nach dreimaliger Ausführung der Bewegung auf jeder Seite eine Pause von einer Minute (siehe Untersuchungsprotokoll). Der Bewegungsausführung ging jeweils eine Trainingsphase von mindestens 20 Trials (wenn nötig mehr) voraus.

Im zweiten Teil der Laboruntersuchung wurden die Probanden gebeten, die oben beschriebenen Zielreize zu zählen und im Anschluß die Anzahl zu benennen. Am Ende der Untersuchung erfolgte die Optotrak-Messung.

6.2.6 Prozedur der Datenanalyse

6.2.6.1 *Analyse der psychometrischen Instrumente*

Da die psychometrischen Prozeduren in beiden Untersuchungen übereinstimmten, soll hier auf eine nochmalige Beschreibung ihrer Analyse verzichtet werden.

6.2.6.2 *Analyse der ereigniskorrelierten motorischen Hirnpotentiale (bikPs)*

6.2.6.2.1 Datenreduktion

Das EMG wurde off-line rektifiziert und mit einem Bandpass (30-50Hz) gefiltert (siehe Gerloff et al., 1997). Dann wurde zur Schreibung der Triggerinformationsdatei für die EMG-Kanäle ein Tiefpassfilter (4Hz) gewählt und eine Triggerdatei mittels der Eingabe eines Schwellenkriteriums (in der Regel 10 μ V) geschrieben. Diese Triggerdatei wurde genutzt, um aus der bandpassgefilterten Datei Epochen von -300 bis 700 ms auszuschneiden (Kopp et al., 1998). Mittels visueller Inspektion wurde die korrekte Triggerung überprüft und Epochen mit falsch gesetzten Triggern (z.B. hohe EMG-Aktivität im Zeitfenster -300 bis 0 ms) wurden abgelehnt und aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Dann erfolgte eine Baseline-Korrektur für alle Kanäle von -300 bis -200 ms. Ausgeschlossen wurden ebenfalls Epochen, die Potentiale höher als -100 bis 100 μ V aufwiesen. Augenbewegungen wurden nach dem Algorithmus von Semlitsch et al. (1986) behandelt. Alle verbliebenen Epochen wurden zeitbezogen zum EMG-Beginn gemittelt und zur weiteren topographischen und statistischen Analyse verwendet (Amplitudenbestimmung, Dipollokalisierung). Die Bestimmung der Amplituden (Potentialstärken) erfolgte durch Bildung des Root Mean Square (RMS) für beide Komponenten des biphasischen Aktivierungsmusters (post-MP₁₀₀ und post-MP₃₀₀). Dies war erforderlich aufgrund der Potentialumkehr von frontal nach parietal. Die Root Mean

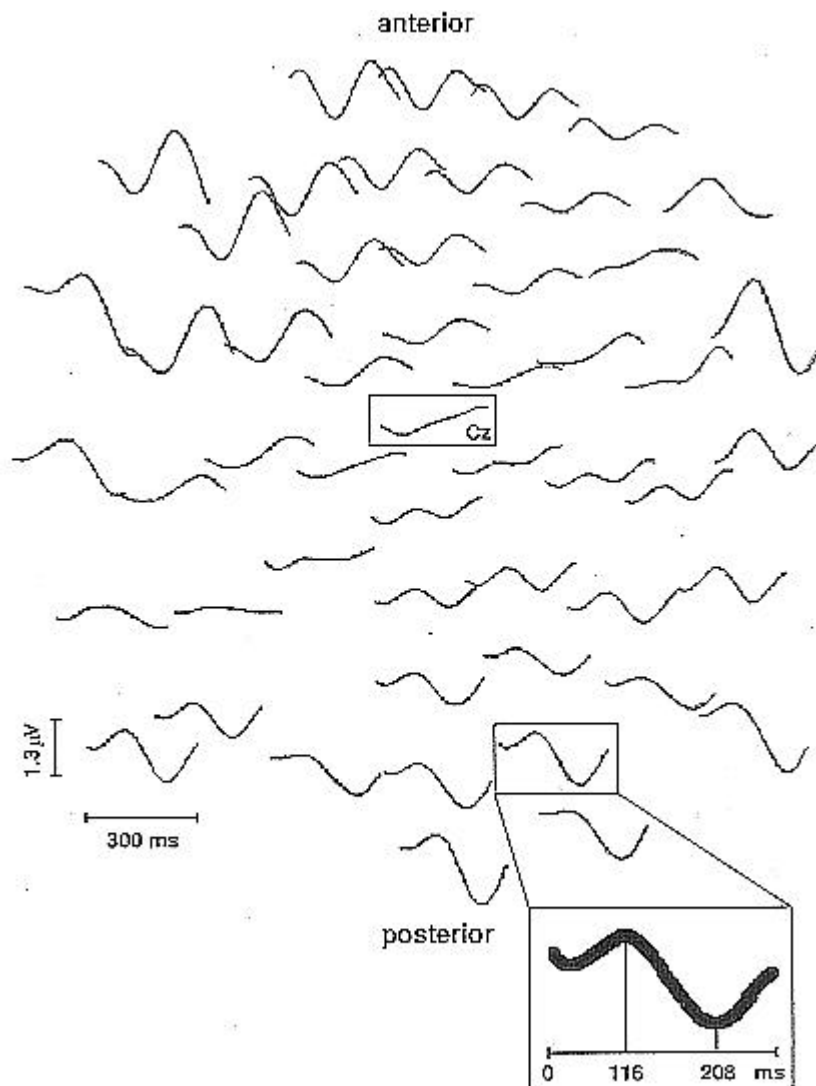


Abbildung 9 Zeigt die geplotteten über die Trials gemittelten bikP, die in die weitere Analyse einbezogen wurden (Bestimmung der Potentialstärken (RMS-Werte) und Lokalisation der elektrischen Aktivierung).³

Squares wurden unter Einbeziehung aller artefaktfreie Kanäle nach folgender Formel berechnet:

$$RMS = \sqrt{\frac{\sum_{\text{Kanäle}} (x_i)^2}{n_{\text{Kanäle}}}}$$

³ Deutlich sichtbar wird das biphasische Muster mit einer frontalen Negativierung um etwa 100 ms (post-MP100) und einer frontalen Positivierung um etwa 300 ms (post-MP300).

6.2.6.2.2 Dipollokalisierung und Berechnung der kortikalen Reorganisation

Die CURRY multi-modale Neuroimaging Software von Philips Electronics wurde für die Überlagerung und Quellenlokalisierung genutzt. Um die Generatoren der motorischen Aktivität zu ermitteln wurden die EEG- und MRT-Daten mittels der Curry-Software überlagert und mittels Multiple Signal Classification (MUSIC) weiterverarbeitet. Mit der MUSIC-Methode können Dipole an potentiellen Dipollokalisierungen im relevanten Kortex angepaßt werden (Mosher et al., 1992). Der zugrundeliegende Prozeß ist eine Einzelwertzerlegung (singular value decomposition, SVD), um den Signalraum vom Rauschraum zu separieren. Die Projektion von Dipolaktivitäten auf den Signalraum ist ein Wahrscheinlichkeitsmaß, die am wahren Ort des Generators maximal ist. Vorwissen über die Anzahl der zugrundeliegenden Generatoren ist nicht nötig. In diesem Fall war die Region von Interesse ein Netz von potentiellen Dipolorten, das die individuelle Kortexoberfläche des Patienten bedeckte. Der Signal-Subraum enthält die ersten vier Komponenten der SVD. Die Generatoren des Motorkortex wurden dann bestimmt durch die Auswahl der maximalen Wahrscheinlichkeit des Auftretens innerhalb des motorischen Kortex. Der MUSIC-Algorithmus wurde angewendet mit der Einbeziehung von 4 Dipolkomponenten. Der Volumenleiter war ein sphärisches Modell bestehend aus 4 leitenden Schalen angepaßt zu den dreidimensionalen Koordinaten der EEG-Elektroden. Die Radii von Kopfhaut, Schädelknochen, Liquor und Kortexoberfläche wurde entsprechend Standardratios geschätzt (Cuffin & Cohen, 1979). Es wurde erwartet, daß diese Dipolkomponenten die kortikalen Generatoren in MI ipsi- und kontralateral reflektieren. Für die Berechnung wurde ein Zeitfenster von ca. 20-380 ms (in Anlehnung an Kopp et al., 1998) genutzt. Das mit MUSIC bestimmte Maximum an MI der kontralateralen Hemisphäre wurde dann genutzt, um die Größe der kortikalen Reorganisation zu berechnen.

Da in der vorliegenden Untersuchung der Mund zwar bei allen Probanden in der deafferenzierten, nicht jedoch bei allen in der intakten Hemisphäre lokalisiert werden konnte, wurde lediglich die Euklidische Distanz zwischen Mundlokalisierung der amputierten Seite und der gespiegelten Lokalisation der intakten Hand berechnet und als Indikator für die kortikale Reorganisation verwendet. Der Ort der Spiegelung war definiert durch die fissura longitudinalis cerebri. Die Berechnung der Euklidischen Distanz erfolgte unter Einbeziehung der koronalen (x) als auch der axialen (z) Achse nach der folgenden

Formel:

$$KR (MH_{\text{gespiegelt}})_{\text{Eukl}} = \sqrt{(X_{\text{Hand}} - X_{\text{Mundamp.}})^2 + (Z_{\text{Hand}} - Z_{\text{Mundamp.}})^2}$$

Für die Berechnung der kortikalen Reorganisation der Fußrepräsentation stellt die City-Block-Distanz ein besseres Maß dar. Die Fußrepräsentation würde sich (wenn überhaupt) nicht auf kürzestem Wege in das deafferenzierte Areal verschieben, sondern entlang der grauen Substanz (siehe Abbildung 10). Im rechtwinkligen Dreieck würde sich die Distanz als einfache Summe der absoluten Differenzen der Punkte auf den Dimensionen koronal (x) (d.h. Fuß - Scheitelpunkt an der fissura longitudinalis cerebri) und axial (z) (d.h. Scheitel - Hand) ergeben (Gigerenzer, 1981).

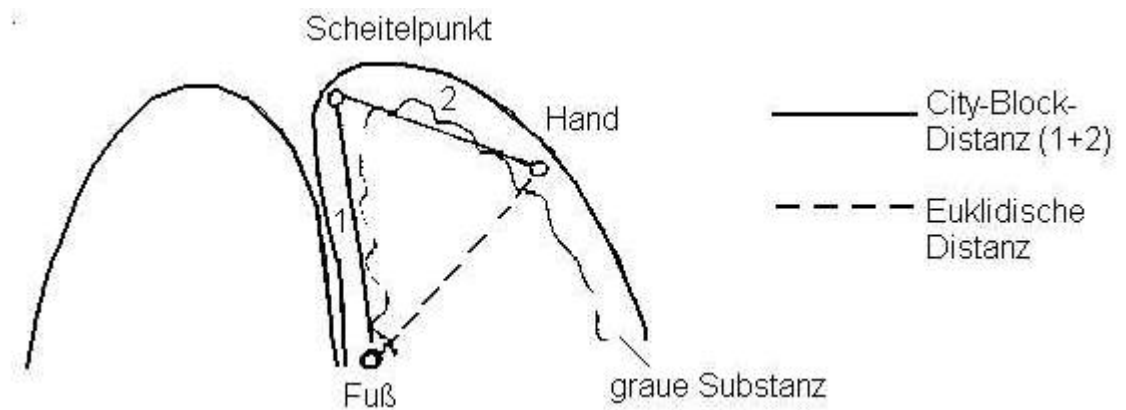


Abbildung 10 Anwendung der City-Block-Distanz als Indikator für die Berechnung der kortikalen Reorganisation der Fußrepräsentation

Da es sich beim menschlichen Kortex in der Regel nicht um ein rechtwinkliges Dreieck handelt, wurde diese Differenz in Anlehnung an die City-Block-Methode folgendermaßen berechnet:

$$D_{\text{intakt}} = \sqrt{(X_{\text{Scheitel}} - X_{\text{Fuß}})^2 + (Z_{\text{Scheitel}} - Z_{\text{Fuß}})^2} + \sqrt{(X_{\text{Scheitel}} - X_{\text{Hand}})^2 + (Z_{\text{Scheitel}} - Z_{\text{Hand}})^2}$$

$$D_{\text{amp}} = \sqrt{(X_{\text{Scheitel}} - X_{\text{Fuß}})^2 + (Z_{\text{Scheitel}} - Z_{\text{Fuß}})^2} + \sqrt{(X_{\text{Scheitel}} - X_{\text{Handint}})^2 + (Z_{\text{Scheitel}} - Z_{\text{Handint}})^2}$$

$$D_{\text{int/amp}} = | D_{\text{intakt}} - D_{\text{amp}} | = KR (HF)_{\text{Citybl}}$$

6.2.6.2.3 Statistische Analyse

Nach der Überprüfung der Daten auf Normalverteilung und Varianzhomogenität wurden für die Potentialstärken (RMS), die dazugehörigen Latenzen und die kortikale Reorganisation (KR) der Repräsentationen der bikP t-Tests für unabhängige Stichproben gerechnet, um Gruppenunterschiede zu überprüfen. Zusammenhänge mit den psychometrischen Daten wurden wiederum mittels der Spearmanschen Rangkorrelation berechnet.

6.2.6.3 Analyse der P3 nach visuellem Oddball-Paradigma

6.2.6.3.1 Datenreduktion

Alle Kanäle wurden off-line mittels eines Bandpass (0,1-25 Hz) gefiltert. Danach wurde aufgrund der portgesteuerten Triggerung eine Triggerdatei geschrieben auf dessen Grundlage die Epochendatei geschrieben wurde (-250 bis 1000 ms). Die Baseline-Korrektur wurde von -250 bis 0 ms durchgeführt. Ausgeschlossen von der weiteren Analyse wurden Epochen, die Potentiale höher als -100 bis 100 μ V aufwiesen. Die Artefaktkorrektur wurde wiederum mit dem Algorithmus von Semlitsch et al. (1996) durchgeführt. Danach wurden die Epochen jeweils für Zielreize und häufige Reize gemittelt. Grand Averages wurden pro Reizkategorie (selten, häufig) für beide Patientengruppen gebildet. Die Bestimmung der Potentialamplitude erfolgte durch visuelle Inspektion im Zeitfenster von 300 bis 600 ms.

6.2.6.3.2 Statistische Analyse

Vor der Durchführung der Varianzanalysen mit Meßwiederholungen (ANOVA) wurden die Amplituden entsprechend dem Algorithmus von McCarthy & Wood (1985) analysiert. Zur weiteren Analyse wurden t-Tests für unabhängige und verbundene Stichproben gerechnet. Aufgrund der geringen Stichprobengröße wurde wiederum auf Bonferroni-Korrekturen verzichtet. Korrelative Zusammenhänge zwischen P3-Amplituden und psychometrischen Daten wurden mittels der Spearmanschen Rangkorrelation ermittelt.

6.2.7 Ergebnisse

Amplitude und Latenz der bewegungsinduzierten Potentiale (bikP)

In diesem Abschnitt sollen die Hypothesen (1) und (2) überprüft werden, die besagen, daß *die Potentialstärken (root mean squares, RMS) der bikP für Zungenbewegungen bei den Patienten mit Phantomschmerz signifikant höher sind* und daß *die Handpotentiale und Fußpotentiale keine signifikant erhöhten Potentialstärken bei den Phantomschmerzpatienten zeigen*. Ein biphasisches Aktivierungsmuster der elektrischen Aktivierung, die dem Bewegungsbeginn folgt, nämlich eine frontal negative Amplitude mit einer Latenz von etwa 125 ms (siehe genauer Tabelle 6.2.3) und eine frontal positive Amplitude mit einer Latenz von etwa 324 ms wurde gefunden. Damit entsprach sie im wesentlichen der von Kopp et al. (1998) gefundenen Potentialcharakteristik. Die Quellenanalyse zeigte, daß das gesamte Potential von einer einzigen Quelle erklärt werden konnte. Abb.11 zeigt das Beispiel einer PCA zur Erklärung der Komponentenstruktur. Dabei werden neben dem RMS-Wert die Varianz und die Dipolstärke angezeigt. Abb. 12 zeigt die biphasische Musterumkehr zu den oben beschriebenen Zeitpunkten. In Tabelle 6.2.3 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Root Mean Squares (RMS) und der Latenzen für die jeweils erste und zweite Komponente der Hand-, Mund- und Fußpotentiale ersichtlich. Aufgrund der sehr unterschiedlichen Latenzen (siehe Methodendiskussion) wurde auf eine Mittelung der Potentiale über alle Patienten verzichtet, da durch die Latenzverschiebungen (latency jitter) sämtliche Effekte weggemittelt würden. Die Latenzen für die jeweiligen Komponenten waren über die Patienten eher instabil, während die Latenzdifferenz zwischen den beiden Komponenten des biphasischen Musters relativ homogen war (siehe auch Methodendiskussion).

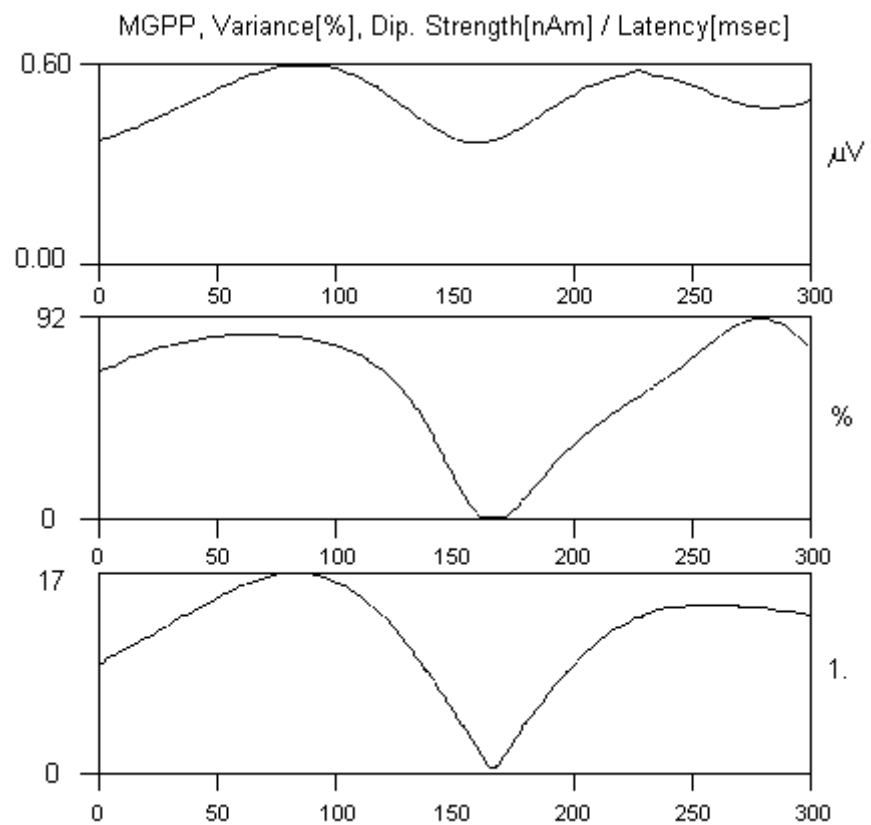


Abbildung 11 PCA für die Erklärung der biphasischen Komponentenstruktur

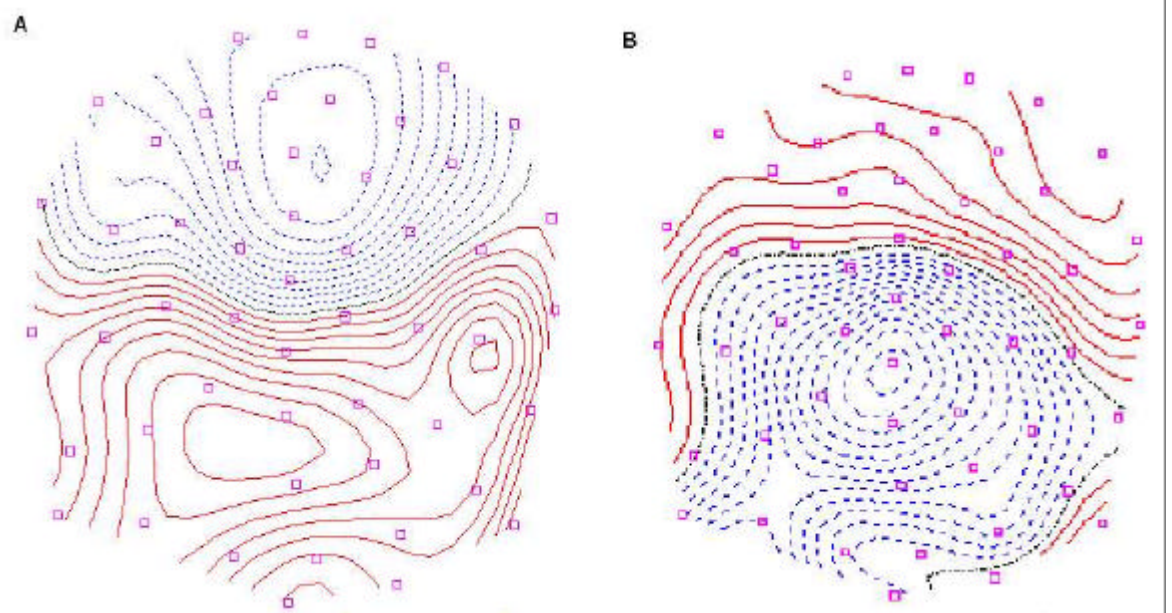


Abbildung 12 Topographische Potentialcharakteristik der ersten (A) und zweiten (B) Komponente des bikP (gestrichelte Linie = Negativierung, ausgezogene Linie = Positivierung)

Für die bikP des Mundes waren die Potentialstärken bei den Phantomschmerzpatienten signifikant größer als bei Patienten ohne Phantomschmerz (erste Komponente: $t(8) = 2.11$; $p < .05$; zweite Komponente: $t(8) = 1.93$; $p < .05$). Für die bikP von Hand und Füßen unterschieden sich die Potentialstärken nicht signifikant (siehe Tabelle 6.2.4).

Tabelle 6.2.3 Root Mean Squares (RMS) und Latenzen der bikP

| | Amputierte mit Phantomschmerz (N=5) | | Amputierte ohne Phantomschmerz (N=5) | | | | |
|---------------------------------|---|----------|--|----------|-------|----|----------------|
| | M | SD | M | SD | t | df | p |
| RMS | | | | | | | |
| Mund (erste Komp.) | 7.62 | (5.56) | 2.20 | (1.39) | 2.11 | 8 | .034* |
| Mund (zweite Komp.) | 6.24 | (4.57) | 2.14 | (1.32) | 1.93 | 8 | .045* |
| Hand (erste Komp.) | 5.20 | (3.94) | 3.88 | (1.56) | .70 | 8 | .255 |
| Hand (zweite Komp.) | 5.06 | (4.63) | 4.08 | (2.07) | .43 | 8 | .340 |
| F _{amp} (erste Komp.) | 3.36 | (1.77) | 3.88 | (1.73) | -.47 | 8 | .326 |
| F _{amp} (zweite Komp.) | 3.46 | (1.67) | 4.04 | (1.87) | -.52 | 8 | .309 |
| F _{int} (erste Komp.) | 3.74 | (1.12) | 3.88 | (1.79) | -.15 | 8 | .443 |
| F _{int} (zweite Komp.) | 3.06 | (1.42) | 4.78 | (2.15) | -1.49 | 8 | .087(*) |
| Latenzen | | | | | | | |
| Mund (erste Komp.) | 92.80 | (58.81) | 131.20 | (61.28) | -1.01 | 8 | .171 |
| Mund (zweite Komp.) | 291.20 | (96.35) | 308.80 | (107.90) | -.27 | 8 | .396 |
| Hand (erste Komp.) | 104.00 | (91.30) | 147.20 | (62.32) | -.87 | 8 | .204 |
| Hand (zweite Komp.) | 323.20 | (114.63) | 346.80 | (57.75) | -.41 | 8 | .346 |
| F _{amp} (erste Komp.) | 130.40 | (77.23) | 140.00 | (44.27) | -.24 | 8 | .408 |
| F _{amp} (zweite Komp.) | 290.40 | (65.15) | 336.00 | (64.68) | -1.11 | 8 | .150 |
| F _{int} (erste Komp.) | 130.40 | (49.61) | 127.20 | (44.40) | .11 | 8 | .458 |
| F _{int} (zweite Komp.) | 339.20 | (46.25) | 351.20 | (54.51) | -.38 | 8 | .358 |

*** $p < .001$; ** $p < .01$; * $p < .05$; (*) $p < .10$; $\alpha = .01$ (einseitig)

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse konnte die *Hypothese signifikant höherer Potentialstärken für die bikP nach Zungenbewegungen bei Patienten mit Phantomschmerz* bestätigt werden. *Bestätigt* werden konnte auch die *Hypothese*, nach der es *keine* solchen *Gruppenunterschiede in den Potentialstärken für die bikP nach Bewegung der Füße und der intakten Hand* gibt.

Lokalisationen der motorischen Aktivität

In diesem Abschnitt werden die Hypothesen (3) und (4) geprüft, die besagen, daß *der Abstand zwischen der Mundlokalisation der amputierten Seite und der gespiegelten Lokalisation der intakten Hand signifikant geringer bei den Patienten mit Phantomschmerz ist* und daß *die Fußlokalisation bei beiden Gruppen symmetrisch ist*.

Die Anpassungsgüte der Lokalisationen (goodness of fit) lag für die funktionelle motorische Handrepräsentation bei .93 (SD = .03; .87 - .98), für die funktionelle motorische Fußrepräsentationen bei .93 (SD = .04; .85 - .99) sowie für die funktionelle motorische Zungenrepräsentation bei .91 (SD = .02; .82 - .97) (siehe auch Anhang 14 für die Anpassungsgüte der Lokalisationen pro Versuchsperson) .

In Abbildung 13 und 14 sind die individuellen Lokalisationen der bikP für die Hand-, Fuß und Zungenbewegungen abgebildet. Der Abstand zwischen der Lokalisation der Zunge und der gespiegelten Hand ist in der Regel geringer bei Patienten mit Phantomschmerz. Eine statistische Überprüfung unter Einbeziehung aller Patienten enthüllte keinen signifikanten Gruppenunterschied. Schließt man jedoch in jeder der beiden Gruppen die Ausreißer von der statistischen Analyse aus (Patient 3 in der Gruppe der Amputierten ohne Phantomschmerz sowie Patient 10 in der Gruppe mit Phantomschmerz) erhält man einen signifikant geringeren Abstand (Euklidische Distanz) zwischen Zunge und gespiegelter Hand in der Gruppe der Phantomschmerzpatienten ($t(6) = -3.00$; $p < .05$).

Tabelle 6.2.4 Lokalisationen der motorischen Aktivität bei Amputierten mit und ohne Phantomschmerzen

| | Amputierte mit Phantomschmerz (N=5) | Amputierte ohne Phantomschmerz (N=5) | | | |
|--|--|---|-----------------|-----------|-----------------------|
| | M (SD) | M (SD) | t | df | p |
| Abstand der Lokalisation der motorischen Zungenaktivität für die amputierte Seite von der gespiegelten Handlokalisierung (Eukl. Distanz) | 25.58 (16.70) [18.76 (7.83)] | 35.28 (19.60) [42.29 (13.58)] | -.84 [-3.00] | 8 6 | .214 .012]* |
| Hemisphärendifferenz der Abstände zwischen der Lokalisation der motorischen Hand- und Fußaktivität (City-Block-Distanz) | 12.81 (6.01) [14.95 (4.21)] | 7.94 (6.63) [9.87 (5.80)] | 1.22 [1.42] | 8 6 | .129 .103] |

*** p < .001; **p < .01; * p < .05; (*) p < .10; α = .01 (einseitig)

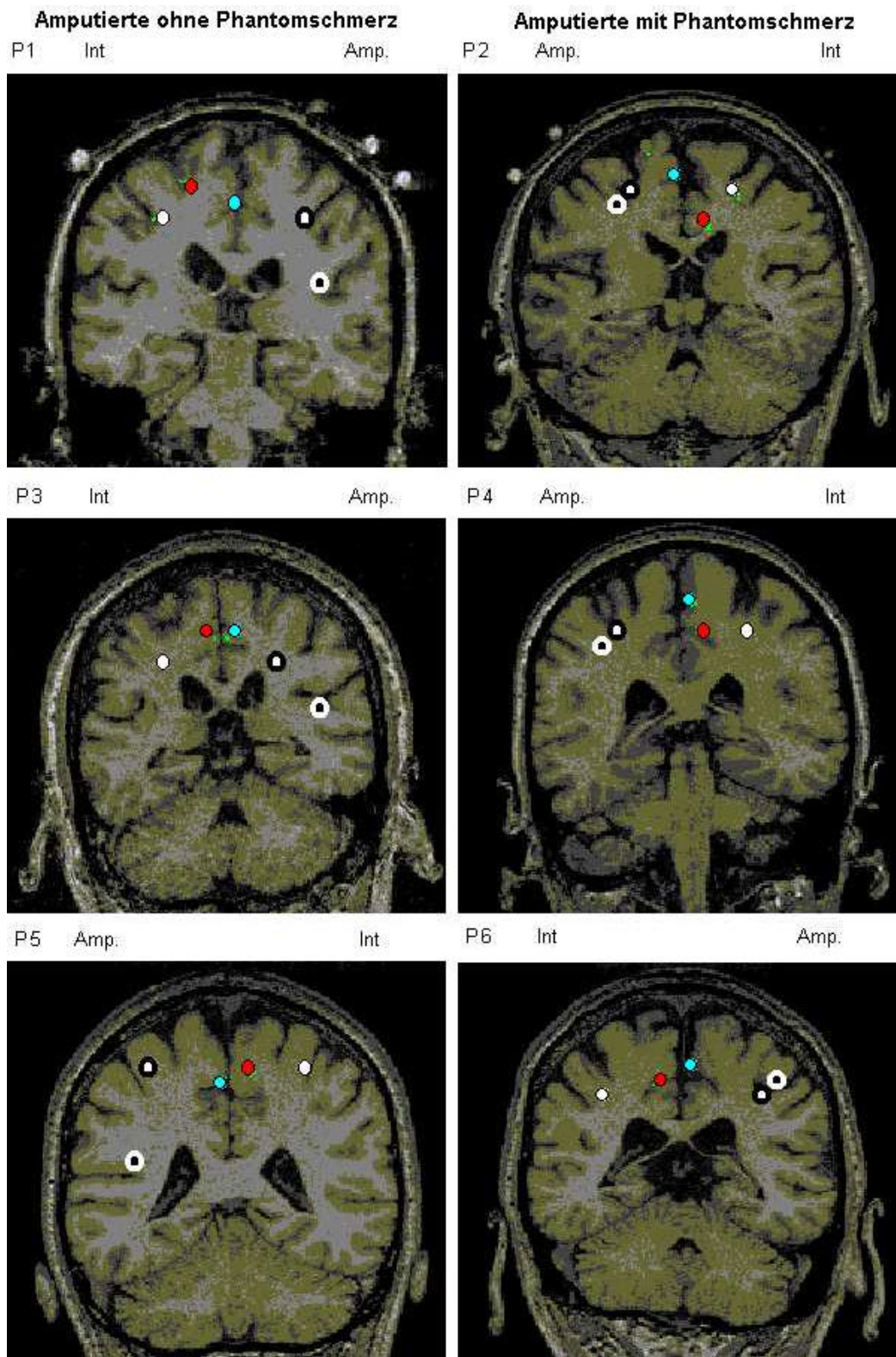


Abbildung 13 Überlagerung von bikP und MRT bei 6 der untersuchten Patienten.⁴

⁴ Die Zungenrepräsentation auf der Amputationsseite wird durch den schwarzen Kreis mit breitem weißem Rand angezeigt. Die gespiegelte Handrepräsentation der intakten Seite wird durch den weißen Kreis mit breitem schwarzem Rand angezeigt. Die Fußrepräsentation der amputierten Seite wird durch den blauen Punkt, die Fußrepräsentation der intakten Seite durch den roten Punkt angezeigt. Die Handrepräsentation der intakten Seite stellt ein weißer Punkt dar.

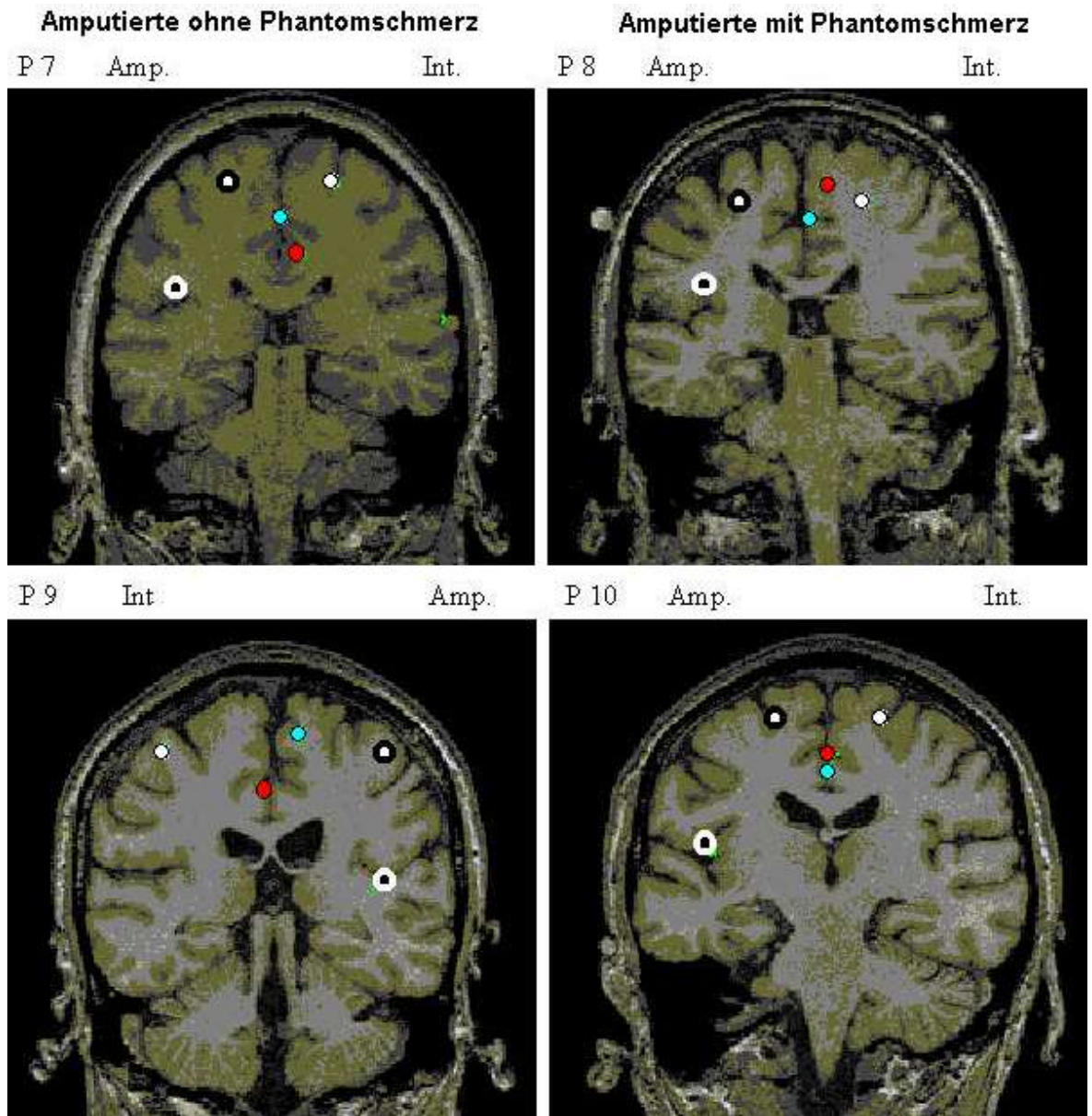


Abbildung 14 Überlagerung von bikP und MRT bei den übrigen 4 untersuchten Patienten.⁵

Die Differenz der City-Block-Distanzen für das Verhältnis von Hand- und Fußrepräsentation unterschied sich nicht signifikant in den Patientengruppen. Die Mittelwerte und Standardabweichungen für die Euklidischen Distanzen zwischen Zungen- und gespiegelter Handrepräsentation sowie für die Differenz in der City-Block-Distanz

⁵ Die Zungenrepräsentation auf der Amputationsseite wird durch den schwarzen Kreis mit breitem weißem Rand angezeigt. Die gespiegelte Handrepräsentation der intakten Seite wird durch den weißen Kreis mit breitem schwarzem Rand angezeigt. Die Fußrepräsentation der amputierten Seite wird durch den blauen Punkt, die Fußrepräsentation der intakten Seite durch den roten Punkt angezeigt. Die Handrepräsentation der intakten Hand wird durch den weißen Kreis angezeigt.

sind in Tabelle 6.2.4. ersichtlich. Die eingeklammerten Werte stellen die Ergebnisse ohne Einbeziehung der Ausreißer dar.

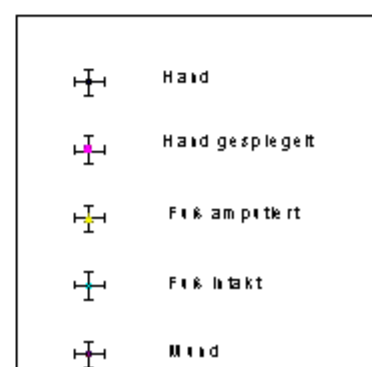
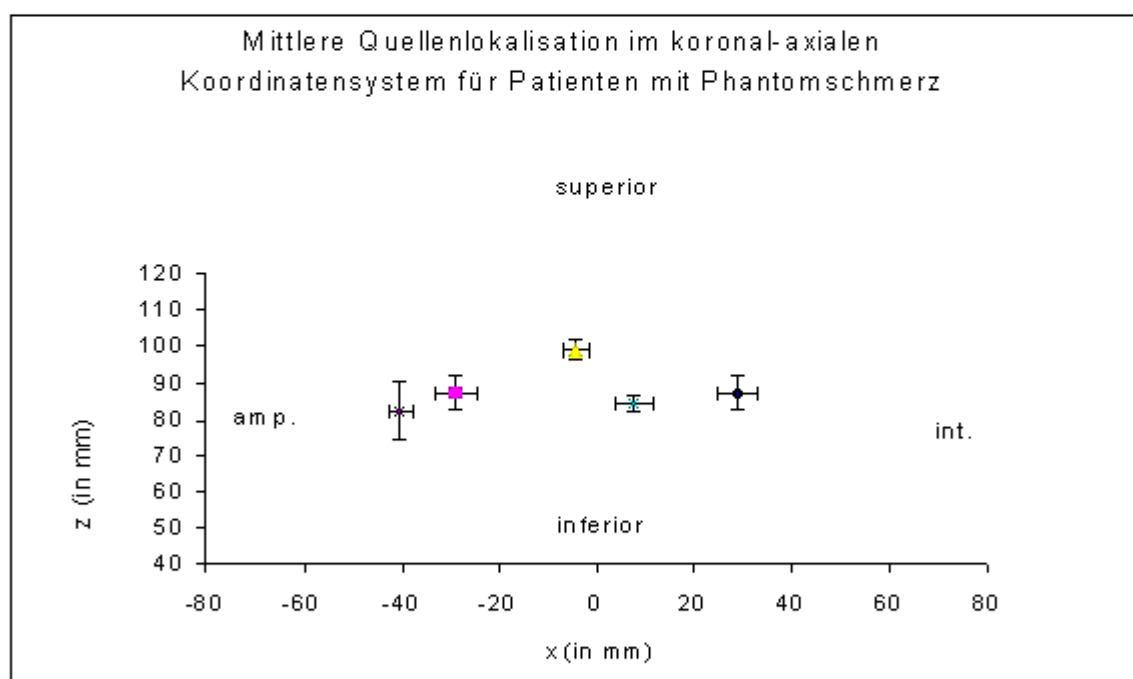
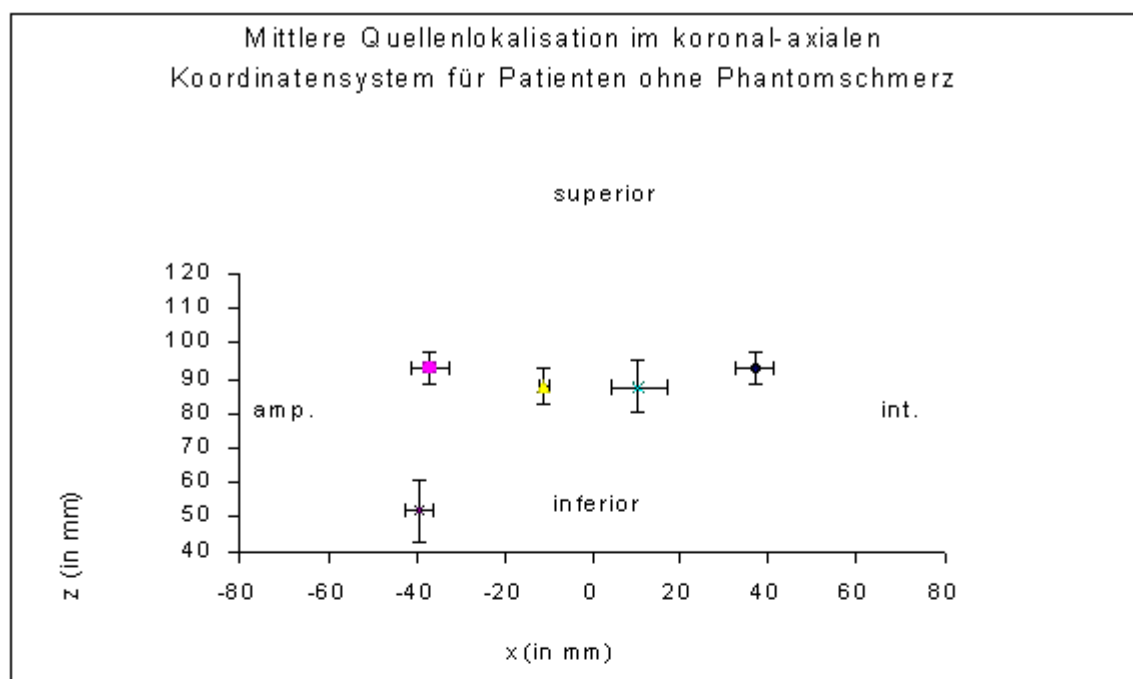


Abbildung 15 Mittlere Quellenlokalisationen für Amputierte mit und ohne Phantomschmerz

Damit konnte die *Hypothese*, wonach *bei Patienten mit Phantomschmerz der Abstand zwischen der Zungenrepräsentation auf der amputierten Seite und der gespiegelten Handrepräsentation signifikant geringer ist, bestätigt* werden. Des weiteren konnte *bestätigt* werden, daß sich die *Differenzen der euklidischen Distanzen zwischen der Hand- und Fußrepräsentation nicht signifikant voneinander unterscheiden*.

P3-Amplituden im visuellen Oddball-Paradigma

In diesem Abschnitt wird die Hypothese (5) überprüft, die besagt, daß *die P3-Amplituden bei Patienten mit Phantomschmerz sowohl auf Zielreize als auch auf häufige Reize signifikant höher sind als bei den Patienten ohne Phantomschmerz*.

In Tabelle 6.2.5 werden die Gruppenunterschiede in den P3-Amplituden an den verschiedenen Ableitpositionen (im Schema Anhang 10 gekennzeichnet) verdeutlicht. Überwiegend sind signifikant bzw. tendenziell höhere P3-Amplituden in der Gruppe der Phantomschmerzpatienten im Vergleich zu den Amputierten ohne Phantomschmerz zu beobachten. Die Varianzanalyse (ANOVA) mit Meßwiederholung unter Einbeziehung des between-subjects-Faktors ‚Gruppe‘ (Phantomschmerz ja/nein) sowie der within-subjects-Faktoren ‚Reizwahrscheinlichkeit‘ (häufig, selten) und ‚Elektrodenposition‘ (frontal, central, parietal) enthüllte einen tendenziell signifikanten Effekt für ‚Gruppe‘ ($F(1,8) = 5.14$; $p = .053$). Die Varianzanalyse (ANOVA) mit Meßwiederholung unter Einbeziehung des between-subjects-Faktors ‚Gruppe‘ (Phantomschmerz ja/nein) sowie der within-subjects-Faktoren ‚Reizwahrscheinlichkeit‘ (häufig, selten) und ‚Elektrodenposition‘ (frontal, central, parietal) und ‚Hemisphäre‘ (deafferenziert, intakt) erbrachte einen signifikanten Effekt für ‚Gruppe‘ ($F(1,8) = 10.69$; $p < .05$) sowie einen signifikanten Effekt für die Interaktion ‚Elektrodenposition x Hemisphäre‘ ($F(2,16) = 6.50$; $p < .01$). Weitere Analysen zeigten, daß die P3-Amplituden generell geringer sind auf häufige Reize, unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit (siehe Tabelle 6.2.6).

Tabelle 6.2.5 P3-Amplituden im visuellen Oddball-Paradigma bei Amputierten mit und ohne Phantomschmerzen

| | Amputierte mit Phantomschmerz (N=5) | | Amputierte ohne Phantomschmerz (N=5) | | | | |
|---|---|--------|--|--------|------|----|---------------------|
| | M (SD) | | M (SD) | | t | df | p |
| Frontal auf der intakten Hemisphäre auf häufige Reize | 1.99 | (1.57) | 0.99 | (0.60) | 1.32 | 8 | .112 |
| Frontal auf der intakten Hemisphäre auf seltene Reize | 4.53 | (2.04) | 2.42 | (1.07) | 2.05 | 8 | .037* |
| Frontal auf der deafferenzierten Hemisphäre auf häufige Reize | 2.39 | (1.23) | 0.01 | (2.40) | 1.98 | 8 | .042* |
| Frontal auf der deafferenzierten Hemisphäre auf seltene Reize | 6.40 | (3.01) | 1.91 | (2.97) | 2.38 | 8 | .022* |
| Frontal (Fz) auf häufige Reize | 2.64 | (2.76) | 1.14 | (1.36) | 1.09 | 8 | .154 |
| Frontal (Fz) auf seltene Reize | 5.24 | (1.72) | 2.79 | (2.00) | 2.08 | 8 | .036* |
| Central auf der intakten Hemisphäre auf häufige Reize | 4.39 | (3.25) | 0.92 | (3.24) | 1.69 | 8 | .065 ^(*) |
| Central auf der intakten Hemisphäre auf seltene Reize | 5.29 | (2.18) | 0.58 | (5.48) | 1.78 | 8 | .056 ^(*) |
| Central auf der deafferenzierten Hemisphäre auf häufige Reize | 4.21 | (2.95) | 0.93 | (1.81) | 2.12 | 8 | .034* |
| Central auf der deafferenzierten Hemisphäre auf seltene Reize | 6.19 | (1.70) | 1.98 | (2.24) | 3.35 | 8 | .005* |
| Central (Cz) auf häufige Reize | 4.50 | (3.56) | 1.86 | (2.45) | 1.37 | 8 | .104 |
| Central (Cz) auf seltene Reize | 5.74 | (2.28) | 2.05 | (3.53) | 1.96 | 8 | .042* |

| | | | | | | | |
|--|-------------|--------|--------------|--------|------|------|---------------------------|
| Parietal auf der intakten Hemisphäre auf häufige Reize | 5.11 | (3.68) | 0.47 | (3.93) | 1.93 | 8 | .045* |
| Parietal auf der intakten Hemisphäre auf seltene Reize | 5.22 | (3.54) | -0.20 | (6.69) | 1.60 | 8 | .074^(*) |
| Parietal auf der deafferenzierten Hemisphäre auf häufige Reize | 3.90 | (3.00) | 0.69 | (1.50) | 2.14 | 5.89 | .038^(*) |
| Parietal auf der deafferenzierten Hemisphäre auf seltene Reize | 5.10 | (2.00) | 2.48 | (2.51) | 1.83 | 8 | .052^(*) |
| Parietal (Pz) auf häufige Reize | 5.22 | (3.31) | 1.72 | (2.74) | 1.82 | 8 | .054^(*) |
| Parietal (Pz) auf seltene Reize | 6.70 | (3.69) | 2.43 | (4.24) | 1.70 | 8 | .064^(*) |

*** $p < .001$; ** $p < .01$; * $p < .05$; (*) $p < .10$; $\alpha = .01$ (einseitig)

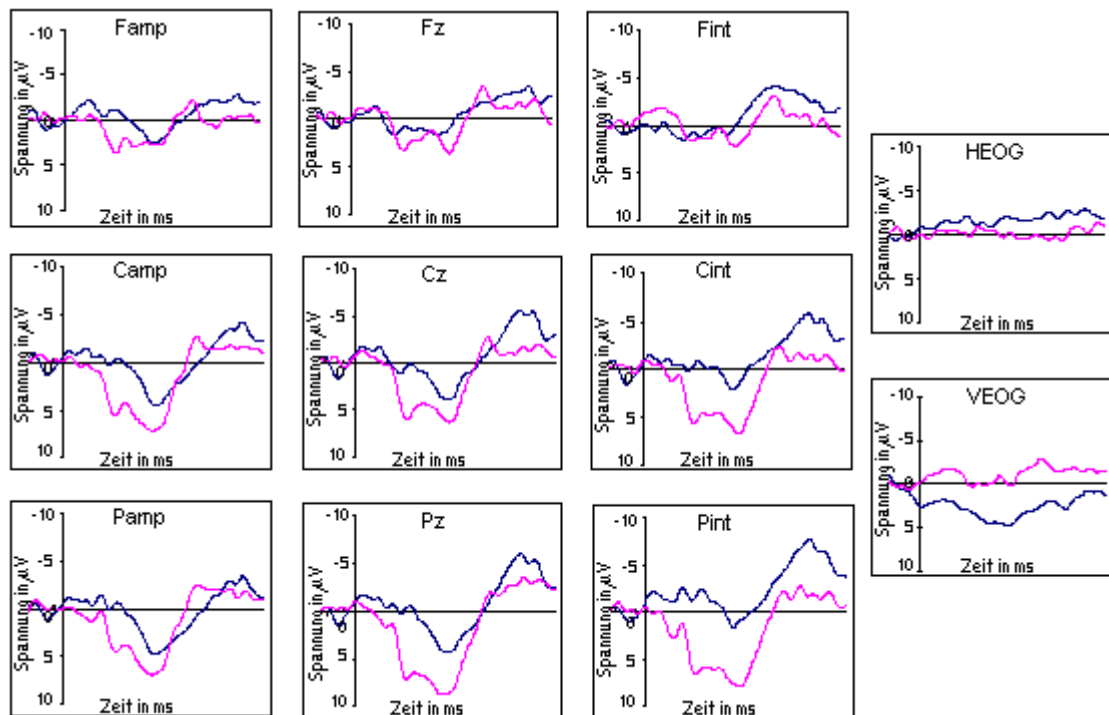


Abbildung 16 P3-Amplituden auf seltene Reize (blaue Linie: Patienten ohne Phantomschmerz; rosa Linie: Patienten mit Phantomschmerz)

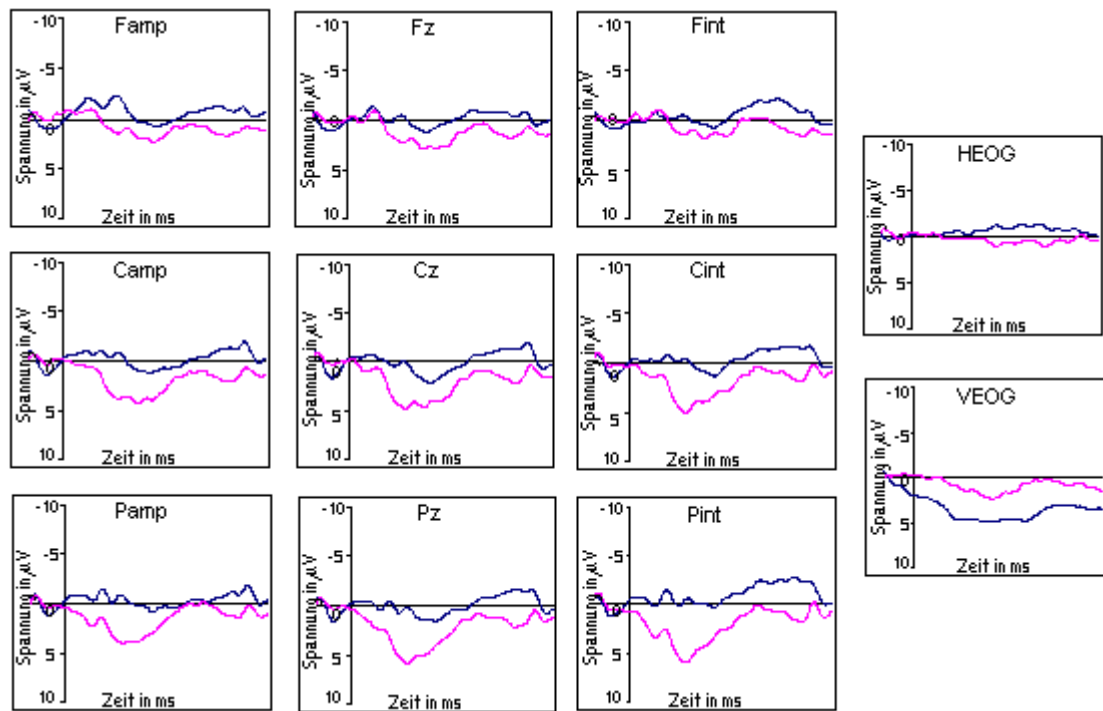


Abbildung 17 P3-Amplituden auf häufige Reize (blaue Linie: Patienten ohne Phantomschmerz; rosa Linie: Patienten mit Phantomschmerz)

Tabelle 6.2.6 P3-Amplituden im Vergleich auf seltene und häufige Reize (t-Test für verbundene Stichproben)

| | Häufige Reize | | Seltene Reize | | t | df | p |
|------------------|---------------|--------|---------------|--------|-------|----|---------------|
| | M | SD | M | SD | | | |
| Cz | | | | | | | |
| C _{AMP} | 2.57 | (2.88) | 4.08 | (2.91) | -1.98 | 9 | .040* |
| C _{INT} | 2.66 | (3.56) | 2.94 | (4.65) | -.35 | 9 | .367 |
| Fz | | | | | | | |
| F _{AMP} | 1.20 | (2.19) | 4.16 | (3.68) | -3.27 | 9 | .005** |
| F _{INT} | 1.49 | (1.24) | 3.48 | (1.90) | -2.85 | 9 | .010* |
| Pz | | | | | | | |
| P _{AMP} | 2.29 | (2.80) | 3.79 | (2.55) | -1.43 | 9 | .093(*) |
| P _{INT} | 2.79 | (4.34) | 2.51 | (5.79) | .26 | 9 | .400 |

*** p < .001; **p < .01; * p < .05; (*) p < .10; α = .01 (einseitig)

Die Ergebnisse in Tabelle 6.2.6. zeigen, daß gruppenunabhängig geringere P3-Amplituden auf häufige Reize gemessen wurden.

Insgesamt kann aufgrund der Ergebnisse die *Hypothese bestätigt* werden, wonach *Patienten mit Phantomschmerz in einem visuellen Oddball-Paradigma sowohl auf häufige als auch auf seltene Reize signifikant höhere P3-Amplituden zeigen als Patienten ohne Phantomschmerz.*

Zusammenhang zwischen Phantomschmerz, motorischer Reorganisation und unspezifischer kortikaler Erregungsmuster

In diesem Abschnitt sollen die Hypothesen (6) und (7) überprüft werden, nach denen es *zwischen der Stärke des Phantomschmerzes und dem Ausmaß der Reorganisation im primären motorischen Kortex (MI) sowie zwischen der Stärke des Phantomschmerz und dem Ausmaß der Erhöhung der P3-Amplituden im visuellen Oddball-Paradigma einen signifikant positiven Zusammenhang gibt.* Zwischen der Stärke des Phantomschmerzes und dem Ausmaß der motorischen Reorganisation wurde ein signifikant positiver Zusammenhang gefunden – je höher der Phantomschmerz, desto höher ist auch die motorische Reorganisation. Das negative Vorzeichen für die Korrelation zwischen dem Abstand Zunge/Hand ergibt sich aus der Besonderheit dieses Maßes, denn ein niedriger Abstand zwischen der Zungenrepräsentation der amputierten Seite und der gespiegelten Handrepräsentation der intakten Seite bedeutet ein hohes Maß an Reorganisation, da das Zungenareal in das deafferenzierte Handareal „wandert“. Auch die Potentialstärken für beide Komponenten des bikP waren eng assoziiert zur Stärke des Phantomschmerzes.

Tabelle 6.2.7 Korrelationskoeffizienten zwischen Phantomschmerz und motorischer Reorganisation sowie Erhöhung der P3-Amplituden (Spearman'sche Rangkorrelation)

| (N = 10) | Phantomschmerz (MPI) | |
|--|----------------------|-------|
| | r | p |
| Potentialstärke des bikP nach Zungenbewegungen (erste Komponente) | .692 | .013* |
| Potentialstärke des bikP nach Zungenbewegungen (zweite Komponente) | .778 | .004* |

| | | |
|---|-------|-------|
| Abstand zwischen der Zungenrepräsentation der amputierten Seite und der gespiegelten Handrepräsentation | -.698 | .027* |
| (N = 8) | | |

P3-Amplituden auf seltene Reize

| | | |
|-------------------------|------|---------|
| Frontal _{amp} | .769 | .004** |
| Frontal _{int} | .769 | .004** |
| FZ | .731 | .008** |
| Central _{amp} | .666 | .018* |
| Central _{int} | .278 | .218 |
| CZ | .459 | .091(*) |
| Parietal _{amp} | .433 | .100 |
| Parietal _{int} | .317 | .186 |
| PZ | .304 | .197 |

*** p < .001; **p < .01; * p < .05; (*) p < .10; α = .01 (einseitig)

Ein signifikant positiver Zusammenhang ergab sich auch für die Korrelation zwischen dem Phantomschmerz und der Höhe der P3-Amplituden auf seltene (Ziel)reize im visuellen Oddballparadigma (siehe Tabelle 6.2.7). Insbesondere die kortikale Aktivierung an den frontalen und zentralen Elektroden war mit dem Phantomschmerz korreliert. Die P3-Amplituden auf häufige Reize waren nicht mit der Stärke des Phantomschmerzes korreliert.

Insgesamt konnten beide *Hypothesen bestätigt* werden: *sowohl die motorische Reorganisation als auch die Erhöhung unspezifischer kortikaler Aktivierung sind signifikant positiv mit dem Phantomschmerz korreliert.*

Zusammenhang zwischen Prothesegebrauch, motorischer Reorganisation und Phantomschmerz

In diesem Abschnitt sollen die Hypothesen (8) und (9) überprüft werden, die besagen, daß *das Ausmaß der motorischen Reorganisation negativ korreliert ist mit dem Ausmaß des täglichen Prothesegebrauchs und daß die Stärke des Phantomschmerzes ebenso negativ korreliert ist mit dem Ausmaß des täglichen Prothesegebrauchs.*

Tabelle 6.2.8 Vergleich der Amputierten mit und ohne Prothese

| | Amputierte mit Prothese (N=2) | | Amputierte ohne Prothese (N=6) | | | | |
|---|-------------------------------------|---------|--------------------------------------|---------|-------|----|---------------------|
| | M | SD | M | SD | t | df | P |
| Phantomschmerz (MPI) | 0.00 | (0.00) | 1.08 | (1.01) | 1.44 | 6 | .100 |
| Gewichteter täglicher Prothesegebrauch | 19.70 | (27.67) | 0.00 | (0.00) | -7.71 | 6 | <.001** |
| Potentialstärke des bikP nach Zungenbewegungen (erste Komponente) | 1.35 | (0.21) | 5.40 | (4.55) | 1.19 | 6 | .139 |
| Potentialstärke des bikP nach Zungenbewegungen (zweite Komponente) | 1.25 | (0.07) | 6.98 | (5.25) | 1.47 | 6 | .096 ^(*) |
| Abstand zwischen der Zungenrepräsentation der amputierten Seite und der gespiegelten Handrepräsentation (N = 8) | 50.46 | (12.64) | 23.88 | (11.18) | -2.85 | 6 | .014* |

*** p < .001; **p < .01; * p < .05; (*) p < .10; α = .01 (einseitig)

Amputierte, die eine Prothese trugen, hatten ein signifikant geringeres Ausmaß an motorischer Reorganisation. Bei ihnen war der Abstand zwischen der Zungenrepräsentation der amputierten Seite und der gespiegelten Handrepräsentation der intakten Seite signifikant größer ($t(6) = -2.58$; $p < .05$), was für ein geringeres Maß an Reorganisation spricht. Sie hatten auch tendenziell niedrigere Potentialstärken bei den bikP (insbesondere die zweite Komponente). Korrelativ ergab sich ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des täglichen Prothesegebrauchs und der Stärke der motorischen Reorganisation. Je höher also das Ausmaß an täglicher Prothesebenutzung, desto geringer war die motorkortikale Reorganisation. Ein hohes

Ausmaß an täglicher Prothesebenutzung war außerdem tendenziell signifikant korreliert mit einem geringeren Ausmaß an Phantomschmerz (siehe Tabelle 6.2.9).

Tabelle 6.2.9 Korrelationskoeffizienten zwischen dem gewichteten täglichen Prothesegebrauch und motorischer Reorganisation sowie dem Phantomschmerz (Spearman'sche Rangkorrelation)

| (N = 8) | Gewichteter täglicher Prothesegebrauch | |
|---|--|---------------------|
| | r | p |
| Phantomschmerz (MPI) | -.531 | .088 ^(*) |
| Potentialstärke des bikP nach Zungenbewegungen (erste Komponente) | -.764 | .014* |
| Potentialstärke des bikP nach Zungenbewegungen (zweite Komponente) | -.655 | .039* |
| Abstand zwischen der Zungenrepräsentation der amputierten Seite und der gespiegelten Handrepräsentation | .592 | .061 ^(*) |
| (N = 8) | | |

*** p < .001; **p < .01; * p < .05; (*) p < .10; α = .01 (einseitig)

Damit konnte die *Hypothese* von einem *signifikant negativen Zusammenhang* zwischen der *Stärke der motorischen Reorganisation* und dem *Ausmaß des täglichen Prothesegebrauchs* bestätigt werden. Die *Hypothese* von einem *signifikant negativen Zusammenhang* zwischen dem *Ausmaß des täglichen Prothesegebrauchs* und der *Stärke der Phantomschmerzen* muß *statistisch abgelehnt* werden, jedoch indiziert der Trend, daß ein hohes Maß an täglicher Prothesebenutzung mit geringerem Phantomschmerz einhergeht.

Zusammenhang zwischen der Stärke des Teleskopphänomens und der motorischen Reorganisation

In diesem Abschnitt soll die Hypothese (10) überprüft werden, die besagt, daß es zwischen

der Stärke des Teleskopphänomens und der Reorganisation im primären motorischen Kortex (MI) einen signifikant positiven Zusammenhang gibt. Patienten, die ein Teleskopphänomen berichteten, hatten signifikant mehr Phantomschmerz, als Patienten ohne Teleskopphänomen. Tendenziell zeigten diese Patienten auch ein höheres Ausmaß an motorischer Reorganisation (in diesem Falle einen höheren Abstand zwischen der Zungenrepräsentation der amputierten Seite und der gespiegelten Handrepräsentation der intakten Hand).

Tabelle 6.2.10 Vergleich der Amputierten mit und ohne Teleskopphänomen

| | Amputierte mit Teleskopphän. (N=2) | | Amputierte ohne Teleskopphän. (N=6) | | | | |
|---|--|--------|---|---------|-------|----|---------------------|
| | M | SD | M | SD | t | df | P |
| Phantomschmerz (MPI) | 2.08 | (0.83) | 0.38 | (0.61) | -3.19 | 6 | .008** |
| Potentialstärke des bikP nach Zungenbewegungen (erste Komponente) | 4.95 | (0.49) | 4.20 | (5.04) | -.20 | 6 | .424 |
| Potentialstärke des bikP nach Zungenbewegungen (zweite Komponente) | 8.15 | (0.21) | 4.68 | (5.81) | -.80 | 6 | .227 |
| Abstand zwischen der Zungenrepräsentation der amputierten Seite und der gespiegelten Handrepräsentation (N = 8) | 16.98 | (1.96) | 35.04 | (16.45) | 1.47 | 6 | .096 ^(*) |

*** p < .001; **p < .01; * p < .05; (*) p < .10; α = .01 (einseitig)

Die korrelativen Analysen ergaben einen hochsignifikant positiven Zusammenhang zwischen der Stärke des Phantomschmerzes und der Stärke des Teleskopphänomens. Der Zusammenhang zwischen der motorischen Reorganisation und der Stärke des Teleskopphänomens war tendenziell signifikant positiv.

Tabelle 6.2.11 Korrelationskoeffizienten zwischen der Stärke des Teleskopphänomens und dem Phantomschmerz sowie der motorischen Reorganisation (Spearman'sche Rangkorrelation)

| (N = 8) | Stärke des Teleskopphänomens | |
|---|------------------------------|---------|
| | r | p |
| Phantomschmerz (MPI) | .814 | .007** |
| Potentialstärke des bikP nach Zungenbewegungen (erste Komponente) | .514 | .096(*) |
| Potentialstärke des bikP nach Zungenbewegungen (zweite Komponente) | .483 | .113 |
| Abstand zwischen der Zungenrepräsentation der amputierten Seite und der gespiegelten Handrepräs.(N = 8) | -.514 | .096(*) |

*** p < .001; **p < .01; * p < .05; (*) p < .10; α = .01 (einseitig)

Statistisch muß die Hypothese von einem signifikant positiven Zusammenhang zwischen der Stärke des Teleskopphänomens und der motorischen Reorganisation zwar abgelehnt werden, jedoch indiziert der Trend, daß ein hohes Maß an motorischer Reorganisation einhergeht mit einem starken Teleskopphänomen.

Zusammenhang zwischen dem Phantomschmerz und dem präamputativen Schmerz

In diesem Abschnitt soll die Hypothese (11) überprüft werden, daß es *zwischen dem Phantomschmerz und dem präamputativem Schmerz einen signifikant positiven Zusammenhang gibt*. Amputierte, die präamputativen Schmerz berichteten hatten ein tendentiell signifikant höheres Ausmaß an Phantomschmerz, wie in Tabelle 6.2.12 ersichtlich wird.

Tabelle 6.2.12 Vergleich der Amputierten mit und ohne präamputativen Schmerz

| | | Amputierte mit präamp. Schmerz (N=3) | | Amputierte ohne präamp. Schmerz (N=6) | | t | df | P |
|----------------|-----|--|---------|---|---------|-------|----|---------------------|
| | | M | SD | M | SD | | | |
| Phantomschmerz | | | | | | -1.48 | | |
| | MPI | 1.67 | (0.88) | 0.64 | (1.02) | | 7 | .092 ^(*) |
| | VAS | 42.33 | (36.50) | 16.50 | (31.65) | -1.10 | 7 | .153 |
| | SES | 0.44 | (0.42) | 0.14 | (0.23) | -1.43 | 7 | .098 ^(*) |

*** p < .001; **p < .01; * p < .05; (*) p < .10; α = .01 (einseitig)

Die korrelativen Analysen ergaben, daß der präamputative Schmerz signifikant positiv korreliert war zum jetzigen Phantomschmerz (operationalisiert mit der Visuellen Analogskala). Für die anderen beiden Schmerzmaße ergab sich eine tendenziell positive Korrelation.

Tabelle 6.2.13 Korrelationskoeffizienten zwischen dem präamputativen Schmerz und dem Phantomschmerz (Spearman'sche Rangkorrelation)

| | | Präamputativer Schmerz (N = 9) | |
|----------------|-----|-----------------------------------|---------------------|
| | | r | p |
| Phantomschmerz | | | |
| | MPI | .527 | .072 ^(*) |
| | VAS | .587 | .048 [*] |
| | SES | .548 | .063 ^(*) |

*** p < .001; **p < .01; * p < .05; (*) p < .10; α = .01 (einseitig)

Damit konnte die *Hypothese* vom einem *signifikant positiven Zusammenhang* zwischen dem *präamputativem Schmerz* und dem *jetzigen Phantomschmerz* bestätigt werden.

6.2.8 Hypothesengeleitete Zusammenfassung

In der Untersuchung 6.2. konnte die *Hypothese (1)* signifikant höherer Potentialstärken für die bikP nach Zungenbewegungen bei Patienten mit Phantomschmerz bestätigt werden. Bestätigt werden konnte auch die *Hypothese (2)*, nach der es keine solchen Gruppenunterschiede in den Potentialstärken für die bikP nach Bewegung der Füße und der intakten Hand gibt. Auch die *Hypothese (3)*, wonach bei Patienten mit Phantomschmerz der Abstand zwischen der Zungenrepräsentation auf der amputierten Seite und der gespiegelten Handrepräsentation signifikant geringer ist, konnte bestätigt werden. Des weiteren konnte die *Hypothese (4)* bestätigt werden, daß sich die Differenzen der euklidischen Distanzen zwischen der Hand- und Fußrepräsentation nicht signifikant voneinander unterscheiden.

Die *Hypothese (5)* konnte ebenfalls bestätigt werden - Patienten mit Phantomschmerz zeigen in einem visuellen Oddball-Paradigma sowohl auf häufige als auch auf seltene Reize signifikant höhere P3-Amplituden zeigen als Patienten ohne Phantomschmerz.

Auch die *Hypothesen (6)* und *(7)* konnten bestätigt werden: sowohl die motorische Reorganisation als auch die Erhöhung unspezifischer kortikaler Aktivierung sind signifikant positiv mit dem Phantomschmerz korreliert. Die *Hypothese (8)*, die einen signifikant negativen Zusammenhang zwischen der Stärke der motorischen Reorganisation und dem Ausmaß des täglichen Prothesegebrauchs annimmt, konnte ebenfalls bestätigt werden. Die *Hypothese (9)* von einem signifikant negativen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des täglichen Prothesegebrauchs und der Stärke der Phantomschmerzen muß statistisch abgelehnt werden, jedoch indiziert der Trend, daß ein hohes Maß an täglicher Prothesebenutzung mit geringerem Phantomschmerz einhergeht. Auch die *Hypothese (10)* von einem signifikant positiven Zusammenhang zwischen der Stärke des Teleskopphänomens und der motorischen Reorganisation muß statistisch abgelehnt werden, obwohl der Trend indiziert, daß ein hohes Maß an motorischer Reorganisation einhergeht mit einem starken Teleskopphänomen. Die *Hypothese (11)* vom einem signifikant positiven Zusammenhang zwischen dem präamputativem Schmerz und dem jetzigen Phantomschmerz konnte bestätigt werden.

Zusammenfassend konnte die zentrale Hypothese dieser zweiten Studie nach einem

signifikant positiven Zusammenhang zwischen der Reorganisation im motorischen Kortex und der Stärke des Phantomschmerzes bestätigt werden. Darüber hinaus konnte auch die Hypothese von einer generell höheren unspezifischen kortikalen Erregbarkeit bei Patienten mit Phantomschmerz bestätigt werden.

6.2.9 Diskussion der Ergebnisse

6.2.9.1 Interpretation

Mittels bewegungsinduzierter kortikaler Potentiale (bikP) in einem steady-state Paradigma war es möglich, das Ausmaß der Reorganisation im sensorimotorischen Kortex bei Patienten mit und ohne Phantomschmerz zu untersuchen. Die Ergebnisse indizieren auch hier, daß Patienten mit Phantomschmerz ein größeres Ausmaß an kortikaler Reorganisation aufweisen. Das zeigte sich zum einen in höheren Potentialstärken der bikP für die Zungenbewegungen als auch in einer signifikant geringeren Distanz zwischen dem Ort der Zungenrepräsentation der amputierten Seite und der gespiegelten Handrepräsentation der intakten Seite. Die höheren Potentialstärken könnten Veränderungen in der Erregbarkeit oder eine Vergrößerung der Gesichtsmuskelrepräsentation reflektieren und sind damit kompatibel mit Befunden zu höheren MEPs wie sie mit transkranieller Magnetstimulation vielfach nachgewiesen wurde (u.a. Chen et al., 1998). Die beobachteten topographischen Verschiebungen, die stärker bei Patienten mit Phantomschmerz zu beobachten waren, korrespondieren mit Befunden zum Zusammenhang zwischen der somatosensorischen Reorganisation und dem Phantomschmerz (u.a. Flor et al., 1995). Ein weiteres wichtiges Ergebnis dieser zweiten Studie waren die signifikant erhöhten P3-Amplituden bei Patienten mit Phantomschmerz gegenüber denen ohne Phantomschmerz. Diese erhöhten P3-Amplituden könnten eine generell erhöhte, unspezifische kortikale Erregbarkeit bei diesen Patienten indizieren, wie auch Befunde von Larbig et al. (1996) zeigten. Die Autoren fanden signifikant erhöhte Potentiale auf visuell evozierte verbale Stimuli (erhöhte langsame späte Positivierung) bei Patienten mit Phantomschmerz unabhängig vom Wortinhalt. Dies könnte bedeuten, daß die Reorganisation im Zusammenhang mit einer Amputation nicht auf den somatosensorischen Kortex beschränkt bleibt, sondern sich auch auf andere anatomisch-funktionell verbundene

kortikale und möglicherweise auch subkortikale (Ergenziger et al., 1997) Areale auswirkt. Dies ist intrakortikal möglich (Sakamoto et al., 1987) oder transkallosal (Calford & Tweedale, 1991). Dieser Transfer von Plastizität könnte auch verantwortlich sein für die generell erhöhte unspezifische kortikale Erregbarkeit bei den Patienten mit Phantomschmerz. Nach einer Deafferenzierung scheint der Kortex generell empfänglicher zu sein, für Reize, die normalerweise überschwellig sind. Dykes (1997) geht von einem „permissive brain state“ aus, der zustande kommt durch ein Zusammenwirken GABAerger (Wegfall von Hemmungen) und cholinerg (erhöhte Erregung) Mechanismen. Eine verstärkende, modulierende Rolle könnte dabei auch der durch die Amputation veränderte nozizeptive Einstrom (z.B. Übererregbarkeit im Hinterhorn, Woolf, 1991) spielen. In der Literatur geht man bislang davon aus, daß ein Großteil der motorischen Reorganisation nach einer Amputation auf GABAergen Prozessen beruht, die den Boden bereitet für weitere Umorganisationsprozesse. Ziemann et al. (1998) zeigten in einer interessanten Studie, in der sie versuchten, die Plastizität zu modulieren, daß die Kombination von repetitiver transkranieller Magnetstimulation auf der deafferenzierten Hemisphäre und einer vorübergehenden Deafferenzierung am wirkungsvollsten war, um Reorganisationsprozesse zu triggern. Die Ergebnisse sind kompatibel mit der Annahme von Dykes (1997). Möglicherweise ist diese bessere Fähigkeit des deafferenzierten Kortex zur Reorganisation auch verantwortlich für eine generelle erhöhte unspezifische kortikale Aktivierung.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis dieser Studie ist die nachgewiesene signifikant negative Korrelation zwischen der Stärke der motorischen Reorganisation und dem Ausmaß des täglichen Prothesegebrauchs. Auch der Phantomschmerz war tendenziell signifikant negativ korreliert zum Ausmaß des täglichen Prothesegebrauchs. Das indiziert, daß nutzungsabhängige Plastizität, wie sie durch den Prothesegebrauch ausgelöst werden könnte, dem Prozeß der vermutlich maladaptiven Reorganisation im Zusammenhang mit Phantomschmerz entgegenwirken könnte. Der hier wirkende Mechanismus könnte ein Ersetzen des ungeordneten Einstroms (neuronales Rauschen, Spitzer et al., 1995) durch geordnete, d.h. verhaltensrelevante Eingänge (siehe Recanzone et al., 1992) sein.

Ein weiteres interessantes Ergebnis dieser Untersuchung ist der gefundene signifikant positive Zusammenhang zwischen dem Phantomschmerz und dem präamputativem Schmerz, was kompatibel ist mit Befunden von Katz und Melzack (1990), die bei der Genese von Phantomschmerz von einem Schmerzgedächtnis für das amputierte Glied, das vor der Amputation etabliert wird, ausgehen. Dieses Gedächtnis müßte demzufolge auch

kortikal in Gedächtnisengrammen repräsentiert sein, das zum einen Informationen über sensorische Qualitäten des Schmerzes enthält, die gut in SI und SII (möglicherweise auch in MI über afferentes Feedback) lokalisierbar sein müßten und zum anderen affektive und kognitive Komponenten dieses Schmerzes, der weniger gut kortikal lokalisierbar ist und auch limbische Strukturen einschließt. Es ist fraglich, ob die in dieser Untersuchung gefundene generell erhöhte unspezifische kortikale Aktivierung Ausdruck eines solchen schmerzaktivierten Netzwerkes ist, da ein Großteil der untersuchten Patienten ständig unter Phantomschmerz leidet. Hierzu wären Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren sehr interessant.

Auch in dieser Studie konnte ein (zwar nur tendenziell signifikanter) positiver Zusammenhang zwischen der Stärke des Teleskopphänomens und der Stärke der motorischen Reorganisation gefunden werden. Da in dieser Studie der Phantomschmerz und die Stärke des Teleskopphänomens signifikant positiv korreliert waren, indizieren die Ergebnisse eher das Gegenteil der Befunde von Pascual-Leone et al. (1996) und sprechen daher eher für eine maladaptive Bedeutung der motorischen Reorganisation nach einer Amputation.

6.2.9.2 Methodenkritische Diskussion

Generell kann gesagt werden, daß bewegungsinduzierte kortikale Potentiale gut geeignet sind, die Reorganisation im Motorkortex nach einer Amputation zu untersuchen. In der vorliegenden Studie konnten Befunde von Kopp et al. (1998) zur Potentialcharakteristik im wesentlichen repliziert werden. Jedoch gibt es auch einige kritische Bemerkungen zu der hier verwendeten Methode. Zum einen waren die bikP nach Zungenbewegungen oftmals artefaktbehaftet durch triggersynchrone Augenbewegungen. Das Problem der Artefakte bei der Ableitung nach Mundbewegungen ist aus der Literatur bekannt (Ikeda et al., 1995). Eine weitere Schwierigkeit bei der exakten Triggerung der bikP nach Zungenbewegungen, war die Tatsache, daß es sich beim orbicularis oris nicht um den exakt ausführenden Muskel handelt. Bei der Analyse der bikP für Hand- und Fußbewegungen konnte auf die Vorerfahrungen von Kopp et al. (1998) zurückgegriffen werden. Im Vergleich zu seinen Ergebnissen sind die Latenzen der beiden Komponenten des bikP in der hier untersuchten Stichprobe relativ variabel, obwohl die Latenzdifferenz relativ stabil ist. Hier stellt sich die

Frage nach der Eignung des EMG als genaue Triggermethode, da sie eine Unterscheidung zwischen statischer und dynamischer Kraftentwicklung erschweren kann. Bei einigen Probanden in dieser Stichprobe war die Triggerung durch dieses Problem erschwert, obwohl bei allen die gleichen Ableitbedingungen und standardisierte Ableitorte für das EMG angewandt wurden. Auch die Stärke der Bewegung wurde standardisiert. Aufgrund dieser Probleme war die Datenqualität der bikP nach Zungenbewegungen schlechter und auch die Anpassungsgüte lag etwas unter der für die anderen Bewegungsorte ($.91 \pm .02$). Insgesamt kann die Studie dennoch als erfolgreich angesehen werden, denn sie erlaubte, Ergebnisse von Kopp et al. (1998) zu replizieren, und die Lokalisationen folgten ebenfalls der erwarteten somatotopen Organisation. Die relativ geringen Potentiale der P3 sind rückführbar auf das Alter der Probanden – solche Alterseffekte für die P3 sind mehrfach berichtet worden (z.B. Pfefferbaum et al., 1980).

7 Allgemeine Diskussion

Patienten mit und ohne Phantomschmerz unterschieden sich in den vorgelegten Untersuchungen hinsichtlich folgender Aspekte:

- (1) Patienten mit Phantomschmerz zeigten eine höhere motorkortikale Erregbarkeit in der deafferenzierten Hemisphäre im Vergleich zu den Amputierten ohne Phantomschmerz. So hatten Phantomschmerzpatienten signifikant höhere MEPs auf der Amputationsseite und eine signifikant größere Repräsentation des m.biceps brachii.
- (2) Bei Patienten mit Phantomschmerz waren die topographischen Verschiebungen der Muskelrepräsentation des m.zygomaticus und des m.biceps brachii als Muskeln benachbart zum deafferenzierten Areal signifikant größer im Vergleich zur Nichtschmerzgruppe.
- (3) Die topographischen Veränderungen im Motorkortex, wie sie mittels TMS ermittelt wurden, waren eng korreliert mit den topographischen Veränderungen (Lippeninvasion) im somatosensorischen Kortex
- (4) Die bewegungsinduzierten kortikalen Potentiale (bikP) für die kortikale Aktivierung nach Zungenbewegung waren höher in der Gruppe der Phantomschmerzpatienten (was sich in höheren RMS-Werten ausdrückte).
- (5) Die Generatoren der bewegungsinduzierten kortikalen Potentiale (bikP) für die kortikale Aktivierung nach Zungenbewegungen im MI der deafferenzierten Hemisphäre waren bei Phantomschmerzpatienten signifikant näher am Ort der gespiegelten Handaktivität lokalisiert als bei Patienten ohne Phantomschmerz
- (6) Patienten mit Phantomschmerz zeigten außerdem generell höhere P3-Amplituden in einem visuellen Oddball-Paradigma - unabhängig davon, ob seltene oder häufige Reize dargeboten wurden.

Damit konnten die hier untersuchten Hypothesen größtenteils bestätigt werden.

Ein hohes Ausmaß an somatosensorischer Reorganisation ist in der Vergangenheit mit pathologischen Veränderungen im nozizeptiven und Schmerzverarbeitungssystem assoziiert worden (Flor et al., 1995, 1997; Ojemann & Silbergeld, 1995; Pascual-Leone et al., 1996; Reshetnyak et al., 1996), während motorische Reorganisation allein nicht in Zusammenhang zu stehen scheint mit solchen pathologischen Mißempfindungen (Ojemann & Silbergeld, 1995; Pascual-Leone et al., 1996). Motorische Reorganisation kann auch

auftreten, wenn kein Phantomschmerz vorliegt.

Ein erstes wichtiges Ergebnis dieser beiden Studien ist, daß bei Patienten mit Phantomschmerz auch im motorischen Kortex die Repräsentation des Gesichtes (m. zygomaticus, m. depressor labii inferioris, Zunge) sich auf Kosten des deafferenzierten Areals nach medial ausweiten bzw. verschieben, während solche Veränderungen bei Patienten ohne Phantomschmerz nicht oder nicht in dem Ausmaß zu beobachten waren. Da solche Verschiebungen auch in vorangegangenen Studien (Flor et al., 1995; Birbaumer et al., 1997; Montoya et al., 1998; Flor et al., 1998) und einer dieser Untersuchungen (6.1.) im somatosensorischen Kortex gefunden wurden, kann man davon ausgehen, daß der Phantomschmerz und die kortikale Reorganisation in einem engen Zusammenhang stehen. In der Tat war die zwischen der motorischen und der somatosensorischen Reorganisation der Gesichtsrepräsentation so hoch, daß 88 % der gemeinsamen Varianz aufgeklärt werden. Beide sind ebenso signifikant mit dem Phantomschmerz korreliert. Die beobachtete motorische Reorganisation könnte z.B. ausgelöst worden sein über plastische Veränderungen im somatosensorischen Kortex über die von Kaneko et al. (1994) beschriebenen Verbindungen zwischen SI und MI. Der Transfer von Plastizität von SI nach MI wurde z.B. bereits von Sakamoto et al. (1987) nachgewiesen. Außerdem ist bekannt, daß Projektionen von SI nach MI eine bedeutende Rolle beim Erwerb neuer motorischer Fähigkeiten spielen (Pavlides et al., 1993) und daß Motorplastizität auch durch verändertes afferentes Feedback induziert werden kann (Gellhorn & Hyde, 1953, Sanes et al., 1992). Nutzungsbedingte Plastizität (vergrößerte Repräsentation des Leseingers) wurde bei blinden Braille-Lesern sowohl im somatosensorischen als auch im motorischen Kortex nachgewiesen (Pascual-Leone & Torres, 1993). Eine weitere Quelle für die beobachtete Reorganisation in MI könnten plastische Veränderungen im Thalamus sein, wie sie von Davis et al. (1998) im Humanversuch beschrieben wurden. Daß Thalamusplastizität Einfluß auf die Verbindungen zwischen SI und MI haben kann, konnte von Asanuma et al. (1985) und Asanuma und Bornschlegel (1987) nachgewiesen werden. Auf der anderen Seite konnten Ergenziger et al. (1997) nachweisen, daß auch kortikale Reorganisation auf Thalamus und Hirnstamm zurückwirken kann und man nicht von einer einfachen zentripetalen Kausalität ausgehen kann. Es gibt Befunde die nahelegen, daß es bestimmte Formen der Reorganisation gibt, die intrakortikal auftreten und nicht vom Thalamus abhängen (Diamond et al., 1994). Im Gegensatz zum somatosensorischen System indizieren Befunde von Fuhr et al. (1992), Brasil-Neto et al. (1993) und Chen et al. (1998), daß die motorische Reorganisation nach einer Deafferenzierung bzw. Amputation

sich eher auf den Kortex beschränkt, was dafür spricht, daß intrakortikale Prozesse eher für die Reorganisation in MI verantwortlich sind.

Mit diesem ersten Befund konnten Befunde aus der Arbeitsgruppe von Flor et al. (1995, Birbaumer et al., 1997; Montoya et al., 1998; Flor et al., 1998) nicht nur repliziert, sondern auch auf Veränderungen in der motorischen Gesichtsrepräsentation im Zusammenhang mit Phantomschmerz erweitert werden.

Ein zweiter wichtiger Befund dieser Arbeit ist die Reorganisation (größere kortikale Repräsentation, topographische Verschiebung, höhere Erregbarkeit) des Stumpfmuskels oberhalb der Amputation (m.biceps brachii), die signifikant größer war bei Patienten mit Phantomschmerz. Damit konnten Ergebnisse vorangegangener Studien an Patienten nach Amputation und Deafferenzierung (Cohen et al., 1991; Fuhr et al., 1992; Kew et al., 1994; Ridding & Rothwell, 1995; Pascual-Leone et al., 1996) repliziert und dahingehend erweitert werden, daß auch die Reorganisation des Stumpfmuskels, wenn auch in etwas schwächerem Ausmaß, mit dem Phantomschmerz positiv assoziiert ist. Der Zusammenhang zwischen der Reorganisation des Stumpfmuskels (Flächendifferenz des Biceps Brachii) und der somatosensorischen Reorganisation (Lippeninvasion) indiziert 80.6 % gemeinsame Varianzaufklärung. Leider konnte in den Studien zur somatosensorischen Reorganisation nicht die Stumpfprärepräsentation lokalisiert werden, so daß ein direkter Vergleich der Reorganisation der somatosensorischen und motorischen Stumpfprärepräsentation nicht möglich ist. Für die kortikale Reorganisation der motorischen Stumpfprärepräsentation (bzw. die Verhinderung derselben) ergeben sich der Stumpfschmerz und das Ausmaß der täglichen Prothesebenutzung als eine weitere Quelle. Die Reorganisation in MI war mit der Stärke des Stumpfschmerzes signifikant korreliert. Dies ist in Übereinstimmung mit Befunden mehrerer Autoren (Sherman et al., 1992; Birbaumer et al., 1997 und Montoya et al., 1998) die indizieren, daß es bestimmte Formen von Phantomschmerz gibt, die durch schmerzhaft und nichtschmerzhaft periphere Eingänge modifizierbar sind. Sherman et al. (1992) fanden, daß die Intensität des Phantomschmerzes höher war bei verringertem Oberflächenblutfluß und erhöhter Muskelspannung am Stumpf. Auch Neuomen wird ein Einfluß auf die periphere Genese von Phantomschmerz zugeschrieben. So konnte Devor (1984) experimentell Spontanentladungen (Schrittmacheraktivität) und eine erhöhte Mechanosensibilität nachweisen. Eine periphere Beeinflussung von Phantomschmerz und kortikaler Reorganisation konnten direkt von Birbaumer et al. (1997) in einer Plexusanästhesie-Studie nachgewiesen werden. Nur bei einigen Patienten bewirkte die vorübergehende Blockade des afferenten Eintsroms eine

Linderung des Phantomschmerzes und eine Rückbildung der kortikalen Reorganisation. Die periphere Involvierung in das Phantomschmerzerleben scheint also auf einer Kombination vaskulärer und neuronaler Mechanismen zu beruhen. Entsprechend Befunden von Montoya et al. (1998) konnte in einer der hier dargestellten Studien ein positiver Zusammenhang zwischen dem Phantom- und dem Stumpfschmerz nachgewiesen werden. Ein Reorganisations-Mechanismus, der ebenfalls eine Rolle spielen könnte ist, daß schmerzhafter Einstrom aus dem Stumpf direkt zu einer verstärkten Ausdehnung des Stumpfareals führen könnte – entsprechend Befunden von Flor et al. (1997) über eine Ausweitung des relevanten Schmerzgebietes auf Kosten anderer Bereiche bei chronischen Schmerzpatienten. Die regelmäßige tägliche Prothesebenutzung könnte einer Reorganisation des benachbarten Muskelareals entgegenwirken. Die Reorganisation des Stumpfmuskels in der vorgelegten TMS-Studie war signifikant negativ mit dem Ausmaß des täglichen Prothesegebrauchs korreliert, d.h. je stärker der tägliche Prothesegebrauch, desto geringer war die kortikale Reorganisation des Stumpfmuskels und des Gesichts. In diesem Fall könnten nutzungs- bzw. lernbedingte Plastizität, verursacht durch geordneten verhaltensrelevanten Einstrom und die Einbeziehung sekundärer („höherer“) motorischer Zentren eine Rolle spielen. In der vorliegenden Studie war z.B. das Ausmaß der täglichen Prothesebenutzung negativ mit der motorischen Reorganisation korreliert - diese war um so geringer, je stärker die tägliche Prothesebenutzung war. Der Mechanismus könnte zum Beispiel sein, daß höhergeordnete motorische Zentren Bewegungsprogramme für das „Ersatzglied“ entwerfen und speichern und das korrespondierende Areal in MI aktivieren und damit einer Invasion durch benachbarte Areale entgegenwirken. Ersland et al. (1996) fanden bei einem Patienten mit starkem Phantomschmerz, daß bei vorgestellten Bewegungen der Phantomhand (die aufgrund einer ansonsten verkrampften Position der Phantomfinger nur unter Hypnose möglich waren) das SMA nicht aktiviert wurde, was die Autoren darauf zurückführen, daß in dieser für den Bewegungsentwurf verantwortlichen Hirnregion kein Bewegungsprogramm mehr für die amputierte Hand abgespeichert war. Interessant wäre es, ob ein gezieltes Prothesetraining die Reorganisation in SI beeinflussen könnte – zum einen über afferentes Feedback, zum anderen über den Motorkortex (der Eingänge aus dem SMA erhält) sozusagen als reziproker Mechanismus der Induktion von Plastizität nach SI über die von Kaneko et al. (1994) beschriebenen Bahnen. Möglicherweise könnte ein solches Prothesetraining auch den Phantomschmerz beeinflussen. In der Studie 6.2. war der Phantomschmerz tendenziell geringer, wenn ein hohes Ausmaß an täglicher Prothesebenutzung vorlag und entspricht damit Befunden von

Lotze et al. (1998) die einen signifikant negativen Zusammenhang zwischen Phantomschmerzstärke und täglicher Prothesebenutzung nachwiesen. Veränderungen der Motorschwelle waren nicht korreliert mit dem Phantomschmerz sondern mit dem Zurückliegen der Amputation, wie von Chen et al. (1998) postuliert, wonach Veränderungen in der Membranerregbarkeit auf die Dauer des Zurückliegens der Amputation zurückführbar sind. Sie waren außerdem positiv mit starkem Stumpfschmerz und einem hohen Ausmaß an Funktionsübernahme durch den intakten Arm korreliert.

Ein dritter wichtiger Befund ist die erhöhte allgemeine kortikale Erregbarkeit, wie sie die Erhöhung der P3 bei Phantomschmerzpatienten darstellt. Damit konnten frühere Befunde von Larbig et al. (1996), die auf eine unspezifische Erhöhung der kortikalen Erregbarkeit bei Patienten mit Phantomschmerz schließen lassen, bestätigt werden. Das korrespondiert mit Ergebnissen von Elbert et al. (1994) und Flor et al. (1995), wonach weitverbreitete kortikale Reorganisation nach einer Amputation auftritt. Patienten mit Phantomschmerz zeigen eine generell erhöhte Verarbeitungstiefe, welche unspezifische kortikale Veränderungen zusätzlich zu den spezifischen reflektieren könnte. Sie ist ein Indikator für die tiefen Veränderungen, die einhergehen können mit pathologischen Veränderungen im nozizeptiven und schmerzverarbeitenden System nach einer Amputation/Deafferenzierung. Es ist denkbar, daß Veränderungen der Erregbarkeit (durch z.B. Wegfall von Hemmungen, glutamaterge und cholinerge Mechanismen) in einer Hirnregion auch Veränderungen der umliegenden Hirnregion (z.B. Motorkortex) oder sogar weiter entfernter Hirnregionen (z.B. Parietallappen, prämotorischer Kortex, Frontalhirn) mit sich bringen. Von Calford & Tweedale (1991) ist bekannt, daß ein interhemisphärischer Transfer plastischer Veränderungen über transkallosale Verbindungen möglich ist und Elbert et al. (1997) berichten von Veränderungen in der Handrepräsentation der intakten Hand bei Amputierten. Letzteres führen die Autoren jedoch auch auf die verstärkte Nutzung der verbliebenen Hand zurück (verhaltensrelevante, nutzungsabhängige Plastizität). In der vorliegenden Untersuchung war die Funktionsübernahme durch den intakten Arm positiv korreliert mit der kortikalen Reorganisation in der deafferenzierten Hemisphäre, was wiederum der Annahme von fehlendem verhaltensrelevantem Einstrom und möglicherweise stärkerem neuronalen Rauschen in die deafferenzierte Hemisphäre (Spitzer et al., 1995) entspricht. Ein Transfer plastischer Veränderungen ist also über transkallosale und - wie u.a. in diesen beiden Untersuchungen indirekt gezeigt - über kortiko-kortikale Verbindungen möglich.

GABAerge Mechanismen spielen bei der Reorganisation im adulten ZNS eine bedeutende Rolle und scheinen sowohl für Veränderungen im motorischen Kortex (Chen et al., 1998; Ziemann et al., 1998) als auch bei solchen Veränderungen in der globalen kortikalen Aktivierung eine wichtige Rolle zu spielen. Auch die Rolle von cholinergen und glutamatergen Mechanismen ist diskutiert worden. Nach Dykes (1997) wirken sie zusammen mit den GABAergen Mechanismen und bereiten die Bedingungen für LTP (Hebbähnliche Prozesse).

In dieser Studie konnte an zwei verschiedenen Stichproben gezeigt werden, daß sich Patienten mit und ohne Phantomschmerz sowohl in der somatosensorischen als auch in der motorischen und der globalen Reorganisation nach einer Amputation unterschieden. Die Reorganisationen scheinen eng zusammenzuhängen. Die somatosensorische Reorganisation korrelierte signifikant positiv mit dem Phantomschmerz. Die motorische Reorganisation war ebenfalls positiv mit der Stärke des Phantomschmerzes assoziiert und korrelierte außerdem signifikant mit verringertem Prothesegebrauch, dem Stumpfschmerz und einem stark ausgeprägten Teleskopphänomen.

Insgesamt erhält die Hypothese Bestätigung, wonach zumindest ein großer Teil von kortikalen Veränderungen nach einer Amputation mit Veränderungen im nozizeptiven und somatosensorischen System auf kortikaler und möglicherweise subkortikaler Ebene zusammenhängen und wahrscheinlich an der Entstehung und Aufrechterhaltung beteiligt sind. Im Gegensatz zu motorischer Reorganisation im Zusammenhang mit Funktionswiederherstellung nach zerebralen Läsionen scheint die in den hier vorgelegten Studien beobachtete Reorganisation eher maladaptiv sein und reiht sich damit ein in eine Fülle von Befunden, wonach es bestimmte Formen von Plastizität gibt, die mit unangenehmen und schmerzhaften Begleiterscheinungen einhergehen wie z.B. chronischer Schmerz (Flor et al., 1997) und Tinnitus (Mühlnickel et al., 1998). Schmerz ist, wie Studien von Casey et al. (1994), Coghill et al. (1994) und Andersson et al. (1996) zeigten, mit der Aktivierung viel größerer, komplexerer kortikaler und subkortikaler Netzwerke verknüpft als nichtnozizeptiver Einstrom. Durch Reverberation in diesen Netzwerken kommt es zu einer assoziativen Stärkung der Engramme, die letztlich das Schmerzgedächtnis bilden. Katz und Melzack (1990) beschrieben einen engen Zusammenhang zwischen dem prä- und dem postamputativen Schmerz. Ein stärkerer präamputativer Schmerz würde zu verstärkter neuronaler Aktivierung und folglich einer Ausdehnung zugehöriger somatosensorischer Repräsentationsareale des Schmerzgebietes

führen. Kommt es zur Amputation, steht ein größeres deafferenziertes Areal zur Verfügung, was ein größeres Ausmaß kortikaler Reorganisation erlaubt, der u.U. auch andere Mechanismen zugrundeliegen. So wiesen Florence und Kaas (1995) einen Zusammenhang zwischen der Größe des amputierten Gewebes und der kortikalen Reorganisation nach. Sie verwiesen weiterhin darauf, daß die Amputation größerer Gewebebereiche (z.B. ganzer Arm) mit synaptischer Aussprossung auf Hirnstamm- und Thalamusebene einherging, während bei der Amputation kleinerer Gewebebereiche (z.B. Finger) eher der Wegfall von Hemmungen eine Rolle zu spielen scheint. Daß ein Schmerzgedächtnis existiert, indiziert eine der vorliegenden Untersuchungen: In Studie 6.2. war der Schmerz vor der Amputation tendenziell positiv korreliert mit der Stärke des Phantomschmerzes, d.h. je höher der präamputative Schmerz, desto stärker war der Phantomschmerz.

Die genaue funktionelle Bedeutung der nachgewiesenen motorkortikalen Reorganisation ist noch nicht geklärt. Während Pascual-Leone et al. (1996) eher von einem kompensatorischen Prozeß nach einer Amputation ausgehen, indizieren die hier vorgelegten Befunde eher, daß es sich um ein „Nebenprodukt“ von Reorganisationsprozessen in SI und möglicherweise im Thalamus handelt. Pascual-Leone et al. (1996) beobachteten in einer Langzeituntersuchung an einem armamputierten Patienten, daß die motorische Reorganisation (komplette Invasion des deafferenzierten Areals durch Gesichts- und Stumpfmuskel) einherging mit einem völligen Verschwinden spontaner und durch TMS im deafferenzierten Areal ausgelöster schmerzhafter und nichtschmerzhafter Phantomempfindungen und einem kompletten Teleskopphänomen. Auch in der vorgelegten Untersuchung war die motorische Reorganisation der Stumpfpräsenz signifikant positiv mit der Stärke des Teleskopphänomens korreliert. Befunde von Flor et al. (1998) indizieren eine signifikant positive Korrelation zwischen der Stärke des Teleskopphänomens und der somatosensorischen Reorganisation. Eine positive, wenn auch nicht signifikante, Korrelation zwischen der somatosensorischen Reorganisation und der Stärke des Teleskopphänomens konnte auch in der vorliegenden Untersuchung nachgewiesen werden. Damit widersprechen die Befunde der Annahme von Katz (1992) von einer negativen Korrelation zwischen Reorganisation und der Stärke des Teleskopphänomens und einer kompensatorischen Bedeutung von Teleskopphänomen und Reorganisation. Die Befunde von Pascual-Leone et al. (1996) könnten indizieren, daß Reorganisation in SI und MI nach einer Amputation/ Deafferenzierung nicht in einem 1:1 Verhältnis stehen müssen.

Es stellt sich nun die Frage, warum sich die Daten von Pascual-Leone et al. (1996) und unserer Studie widersprechen. Ein Faktor könnte die unterschiedliche Zeit des Zurückliegens der Amputation sein. In den vorliegenden Untersuchungen lag die Amputation im Durchschnitt mehrere Jahre zurück, was für andere zugrundeliegende Reorganisationsprinzipien (z.B. langfristige strukturelle Veränderungen gegenüber kurzfristigen funktionellen) sprechen könnte. Sanes et al. (1990) wiesen nach, daß motorische Reorganisation bereits innerhalb kürzester Zeit auftreten kann und bei vorübergehender Deafferenzierung reversibel ist. Ähnliches wurde auch im Humanversuch nachgewiesen (Brasil-Neto et al., 1992, 1993). Die Autoren verweisen darauf, daß bei solchen kurzzeitigen Veränderungen strukturelle Veränderungen (wie z.B. Bildung neuer synaptischer Verbindungen) unwahrscheinlich sind und wahrscheinlich der Wegfall von Hemmungen als Mechanismus eine wichtige Rolle spielt. Bei dem von Pascual-Leone et al. (1996) untersuchten Patienten könnte also möglicherweise das Schmerzengramm nicht genügend assoziativ verstärkt worden sein, was nicht zu einer Aufrechterhaltung der schmerzhaften Phantomempfindungen geführt hat. Dies könnte z.B. durch konkurrierenden verhaltensrelevanten Einstrom (im Sinne des Modells von Spitzer, 1995) verursacht worden sein, wie z.B. die Benutzung einer Prothese. Auch die relativ häufige Stimulation mit TMS (3 Sitzungen innerhalb von 11 Monaten, davon die erste bereits 5 Wochen nach der Amputation) auf der Hemisphäre kontralateral zur intakten Seite könnte einen Einfluß auf die Reorganisation in der deafferenzierten Hemisphäre haben (im Sinne von Ziemann et al., 1998). Die Autoren wiesen nach, daß rTMS auf der Hemisphäre kontralateral zur intakten Seite eine Verstärkung der Hemmungen in der deafferenzierten Hemisphäre bewirkte. Problematisch an dieser Interpretation ist erstens die Tatsache, daß es sich nicht um repetitive TMS handelte, von der man mit Sicherheit weiß, daß sie in der Lage ist LTP zu induzieren (Wang et al., 1996). Langzeitwirkungen von einfacher fokaler TMS sind nicht bekannt, könnten in Anbetracht des Zeitpunktes der ersten Stimulation (nach 5 Wochen) einen Einfluß auf die Reorganisation haben. Die zweite problematische Tatsache an dieser Interpretation ist, daß auch die deafferenzierte Hemisphäre mit TMS stimuliert wurde, was zu einer Verstärkung der Reorganisation geführt haben müßte. Weitere Langzeituntersuchung mit standardisierter Kontrolle der perzeptuellen Phänomene und des Prothese- und Stumpfgebrauchs könnten hier Aufschluß geben, um die zum Teil widersprüchlichen Befunde zur Reorganisation des motorischen Kortex nach einer Amputation zu integrieren. Auch Adler et al. (1998) wiesen an einer kleinen und inhomogenen Stichprobe kein einheitliches Muster an Reorganisation bei Patienten mit

und ohne Phantomschmerz nach, was aber schon auf diese methodischen Probleme bei der Stichprobenrekrutierung und der Quantifizierung und Abgrenzung der perzeptuellen Phänomene zurückgeführt werden könnte. Die unterschiedlichen Befunde von Pascual-Leone et al. (1996) und den hier vorgelegten Befunden könnten indizieren, daß hier andere Faktoren als die somatosensorische Reorganisation im Zusammenhang mit Phantomschmerz für die motorische Reorganisation verantwortlich sind (z.B. das Ausmaß der Stumpfbenutzung, der Stumpfschmerz etc.). Dissoziationen zwischen motorischer und somatosensorischer Reorganisation nach einer Amputation wurden tierexperimentell (Schieber & Deuel, 1997) als auch im Humanversuch (Ojemann & Silbergeld, 1995) nachgewiesen. Ojemann & Silbergeld (1995) fanden diese Dissoziation (starke motorische bei kaum somatosensorischer Reorganisation) bei einem Patienten, der seit Jahren nicht mehr über schmerzhaft und nichtschmerzhaft Phantomempfindungen geklagt hatte, die spontan remittiert waren. Die Autoren schließen daraus, daß nach einer Amputation motorische und somatosensorische Reorganisation voneinander unabhängig verlaufen können und daß an der Genese von schmerzhaften Phantomempfindungen unbedingt eine Reorganisation des somatosensorischen Systems beteiligt sein muß. In der vorliegenden Untersuchung konnte auch bei den Patienten ohne Phantomschmerz Reorganisation im motorischen Kortex gefunden werden, jedoch in viel geringerem Ausmaß.

Die Ergebnisse dieser Studie indizieren jedoch, daß es zwischen Phantomschmerz und kortikaler Reorganisation (somatosensorischer, motorischer und unspezifischer) einen signifikant positiven Zusammenhang gibt.

In dieser Studie konnte erstmals im Humanversuch der enge Zusammenhang zwischen somatosensorischer und motorischer Reorganisation nach einer Amputation dargestellt werden und mit Verhaltens- und psychometrischen Daten in Beziehung gesetzt werden. Trotz einiger methodischer Aspekte, die verbessert werden könnten (Kap. 6.1.9.2 und 6.2.7.2.), ist dies die erste Studie, die komplexe Daten zur funktionellen motorischen, somatosensorischen und globalen Reorganisation mit Verhaltens- und psychometrischen Daten korreliert und damit einen Versuch darstellt, die komplexen kortikalen Veränderungen, die mit Phantomschmerz einhergehen, zu integrieren. Die Befunde dieser Studie sind in Übereinstimmung mit Annahmen zu einer komplexen peripheren und zentralen oder eher nur zentralen Genese des Phantomschmerzes auf der Grundlage des Zusammenspiels verletzungsbedingter Plastizität (z.B. peripherer Sensibilisierung, erhöhter Erregbarkeit auf spinaler und/oder kortikaler Ebene) und assoziativer Stärkung von Schmerzengrammen bzw. Netzwerken. Oder, um es mit den Worten von C.F.

Stannard (1993) auszudrücken: „It can be seen that there is considerable dynamic modification of the nervous system at all levels in response to...the injury of amputation. A single simple mechanism is unlikely to account for the phantom limb experience.“ (C.F. Stannard, 1993, S.584).

Die therapeutischen und praktischen Implikationen dieser Betrachtungsweise liegen darin, daß (wie in der Vergangenheit nachgewiesen) nicht eine simple chirurgische oder pharmakologische Intervention eine erfolgreiche, langüberdauernde Linderung des Phantomschmerzes bewirken wird, sondern, daß ungeordneter, pathologischer neuronaler Einstrom durch verhaltensrelevanten geordneten Einstrom, der zu einer Stärkung nichtnozizeptiver assoziativer Netzwerke führt, ersetzt werden müßte, um hartnäckigem, chronischen Phantomschmerz, der unzweifelhaft das Ergebnis eines Lernprozesses ist, beizukommen.

8 Ausblick

Die Ergebnisse der vorgelegten Untersuchungen indizieren, daß die kortikale Reorganisation im Zusammenhang mit dem Phantomschmerz nicht auf den somatosensorischen Kortex beschränkt ist. Dieser Zusammenhang zwischen somatosensorischer Reorganisation und Phantomschmerz ist in der Literatur durch mehrere Studien belegt (Flor et al., 1995, 1998; Birbaumer et al., 1997; Montoya et al., 1998) und konnte in dieser Arbeit ebenfalls repliziert und dahingehend erweitert werden, daß auch die motorische und die unspezifische kortikale Reorganisation in einem starken Ausmaß mit dem Phantomschmerz assoziiert waren. Dabei erwiesen sich die Methoden als geeignet, die Fragestellungen zu beantworten. Ein direkter Vergleich mit den Befunden aus der Literatur ist schwierig, da in den meisten Untersuchungen der Phantomschmerz nicht systematisch untersucht wurde bzw. Einzelfallstudien vorgestellt wurden. Interessant wäre auch eine Kombination elektroenzephalographischer Messungen und funktionell bildgebender Verfahren wie z.B. fMRI oder PET, denn das Paradigma der steady-state bewegungsinduzierten kortikalen Potentiale (bikP) ist für einen solchen Methodenvergleich gut geeignet. Zur Verbesserung der Meßmethode wäre zu überlegen, ob nicht statt des EMGs ein Mechanogramm als Trigger verwendet werden sollte. Es hat den Vorteil, daß man eindeutig zwischen statischer und dynamischer Kraftentwicklung unterscheiden kann und damit die Triggerung methodisch verbessern könnte.

Auch zur weiteren Untersuchung der unspezifischen Veränderung der kortikalen Erregbarkeit wäre der Einsatz von bildgebenden Verfahren sinnvoll, um Aufschluß über die beteiligten Kortexareale zu erhalten, insbesondere auch über die Einbeziehung limbischer Strukturen.

Um genaue Informationen über den Prozeß der motorischen Reorganisation zu gewinnen, könnten Längsschnittuntersuchungen in Anlehnung an die Befunde der Studie von Pascual-Leone et al. (1996) durchgeführt werden. Davon würde man sich versprechen, mögliche Faktoren, die eine solche Reorganisation begünstigen oder ihr entgegenwirken, zu identifizieren. Dabei sollten auch periphere oder spinale Mechanismen mit untersucht werden. Wie Birbaumer et al. (1997) in einer Studie nachweisen konnten, gibt es Formen von Phantomschmerz, die einer peripheren Beeinflussung unterliegen und auch in der vorliegenden Untersuchung konnte ein enger Zusammenhang zwischen dem Stumpfschmerz und der motorischen Reorganisation gefunden werden.

Ein zweiter wesentlicher Befund der Untersuchungen war der negative Zusammenhang zwischen der Stärke des Phantomschmerzes und des Ausmaßes des täglichen Prothesegebrauchs – je höher das Ausmaß der täglichen Benutzung der Prothese, desto geringer waren die kortikale Reorganisation und auch der Phantomschmerz (wenngleich dieser Zusammenhang auch nur tendenziell statistisch signifikant war). Dieses Ergebnis indiziert, daß nutzungs- bzw. lernbedingte Plastizität einer mit Phantomschmerz einhergehenden eher maladaptiven Plastizität entgegenwirken und damit möglicherweise auch den Phantomschmerz beeinflussen könnte. Dies ist ein sehr interessanter Befund, denn er impliziert, daß man therapeutisch ein gezieltes Prothesetraining einsetzen könnte um der deafferenzierungsbedingten motorischen Reorganisation entgegenzuwirken. Es ist aufgrund der engen anatomisch-funktionellen Verbindungen von MI und SI wahrscheinlich, daß dies auch die somatosensorische Reorganisation beeinflussen könnte. Hinweise aus der Literatur indizieren, daß Phantomschmerz um so weniger chronifiziert wird, je eher nach der Amputation mit der Anpassung der Prothese begonnen wird. Auch hier sind zunächst kontrollierte Längsschnittuntersuchungen nötig, um die genauen Wirkfaktoren einer solchen Intervention zu identifizieren.

Weitere Untersuchungen zum Verlauf und zu den Mechanismen der motorkortikalen Reorganisation nach einer Amputation könnten nicht nur zu einem besseren Verständnis von Wirken und Bedeutung kortikaler Plastizität als Grundlage des Lernens und Gedächtnisses beitragen, sondern auch zur Etablierung neuer therapeutischer Interventionen für ein solch therapieresistentes Phänomen wie den Phantomschmerz führen.

9 Literatur

- Adler, T., Weiller, C., Liepert, J. (1998). Reorganization of the sensorimotor cortex in amputees (Abstract). *Neurology*.
- Aizawa, H., Inase, M., Mushiake, H., Shima, K., & Tanji, J. (1991). Reorganization of activity in the supplementary motor area associated with motor learning and functional recovery. *Experimental Brain Research*, 84, 668-671.
- Alexander, G.E. & Crutcher, M.D. (1990). Preparation for movement: neural representations of intended direction in three motor areas of the monkey. *Journal of Neurophysiology*, 64, 133-150.
- Alexander, G.E. & DeLong, M.R. (1985). Microstimulation of the primate neostriatum: II: Somatotopic organization of striatal microexcitable zones and their relation to neuronal response properties. *Journal of Neurophysiology*, 53, 1417-1430.
- Alexander, G.E., DeLong, M.R., & Crutcher, M.D. (1992). Do cortical and basal ganglia motor areas use „motor programs“ to control movement. *Behavioral and Brain Sciences*, 15, 656-665.
- Andersson, J.L., Lilja, A., Hartvig, P., Langström, B., Gordh, T., Handwerker, H. & Torebjörk, E. (1997). Somatotopic organization along the central sulcus, for pain localization in humans, as revealed by positron emission tomography. *Experimental Brain Research*, 117, 192-9.
- Antervo, A., Hari, R., Katila, T., Poutanen, T., Seppanen, M., & Tuomisto, T. (1983). Cerebral magnetic fields preceding self-paced plantar flexions of the foot. *Acta Neurologica Scandinavica*, 68, 213-217.
- Appenzeller, M.D. & Bicknell, J.M. (1969). Effects of nervous system lesions on pahntom experience in amputees. *Neurology*, 19,141-146
- Arena, J., Sherman, R., Bruno, G., & Smith, J. (1990). The relationships between situational stress and phantom limb pain: crosslagged correlational data from six month pain logs. *Journal of Psychosomatic Research*, 34, 71-77.
- Arezzo, J. & Vaughan, H.G. (1980). Intracortical sources and surface topography of the motor potential and somatosensory evoked potential in the monkey. In: H.H. Kornhuber & L. Deecke (Eds). *Motivation, motor and sensory processes of the brain: electrical potentials, behaviour and clinical use* (pp. 77-83). Progress in Brain Research 54. Elsevier: Amsterdam.
- Asanuma, H. (1981). Functional role of sensory input to the motor cortex. *Progress in Neurobiology*, 16, 241-262.
- Asanuma, H., Kosar, E., Tsukahara, N. & Robinson, H. (1985). Modification of the projection from the sensory cortex to the motor cortex following the elimination of thalamic projections to the motor cortex in cats. *Brain Research*, 345, 79-86.
- Bach, S., Noreng, M.F., & Tjélliden, N.U. (1988). Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation, after preoperative lumbar epidural blockade. *Pain*, 33, 297-301.
- Baranyi, A., & Szente, M.B. (1987). Long-lasting potentiation of synaptic transmission requires postsynaptic modifications in the neocortex. *Brain Research*, 423, 378-384.
- Barinaga, M. (1997). The brain remaps its own contours. *Science*,
- Barker, A.T., Jalinous, R. & Freeston, I.L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex [letter]. *Lancet*, 1, 1106-7.

- Baron, R. & Maier, O. (1995). Phantom limb pain: Are cutaneous nociceptors and spinothalamic neurons involved in the signaling and maintenance of spontaneous and touch-evoked pain? A case report. *Pain*, 60, 223-228.
- Barrett, G., Neshige, R., & Shibasaki, H. (1987). Human auditory and somatosensory event-related potentials: effects of response condition and age. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 66, 409-419.
- Barrett, G., Shibasaki, H., & Neshige, R. (1986). Cortical potentials preceding voluntary movement: evidence for three periods of preparation in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 63, 327-339.
- Barrie, J.M., Freeman, W.J. & Lenhart, M.D. (1996). Spatiotemporal analysis of periform, visual, auditory and somesthetic surface EEGs in trained rabbits. *Journal of Neurophysiology*, 76, 520-539.
- Bell, C. (1830). The nervous system of the human body. London: Longman.
- Benecke, R., Dick, J.P., Rothwell, J.C., Day, B.L. & Marsden, C.D. (1985). Increase of the Bereitschaftspotential in simultaneous and sequential movements. *Neuroscience Letters*, 62, 347-352.
- Benecke, R., Meyer, B.U., & Freund, H.J. (1991). Reorganization of descending motor pathways in patients with hemispherectomy and severe hemispheric lesions demonstrated by magnetic brain stimulation. *Experimental Brain Research*, 83, 419-426.
- Benecke, R., Meyer, B.U., Schönle, P., & Conrad, B. (1988). Transcranial magnetic stimulation of the human brain: responses in muscles supplied by cranial nerves. *Experimental Brain Research*, 71, 623-632.
- Birbaumer, N. & Schmidt, R.F. (1996). *Biologische Psychologie* (2nd ed). Springer: Berlin.
- Birbaumer, N. (1984). Psychologische Analyse und Behandlung von Schmerzzuständen. In M. Zimmermann & H.O. Handwerker (Hrsg.). *Schmerz – Konzepte und ärztliches Handeln*. Berlin: Springer.
- Birbaumer, N., Lutzenberger, W., Montoya, P., Larbig, W., Unertl, K., Töpfner, S., Taub, E. & Flor, H. (1997). Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *Journal of Neuroscience*, 17, 5503-8.
- Böcker, K.B.E., Brunia, C.H.M., & Cluitmans, P.J.M. (1994). A spatio-temporal dipole model of the readiness potential in humans. II. Foot movements. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 91, 286-294.
- Böcker, K.B.E., Brunia, C.H.M., & Cluitmans, P.J.M. (1994). A spatio-temporal dipole model of the readiness potential in humans. I. Finger movement. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 91, 275-285.
- Boecker, H., Kleinschmidt, A., Requardt, M., Hähnicke, W., Merboldt, K.D., & Frahm, J. (1994). Functional cooperativity of human cortical motor areas during self-paced simple finger movements. A high resolution study. *Brain*, 117, 1231-1239.
- Bornschlegl, M. & Asanuma, H. (1987). Importance of the projection from the sensory to the motor cortex for recovery of motor function following partial thalamic lesion in the monkey. *Brain Research*, 437, 121-130.
- Boschert, J., Brickett, P., Weinberg, H., & Deecke, L. (1983). Movement-related potentials preceding toe plantarflexion and dorsiflexion. *Human Neurobiology*, 2, 87-90.
- Bötzel, K., Plendl, H., Paulus, W., & Scherg, M. (1993). Bereitschaftspotential: is there a contribution of the supplementary motor area? *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 89, 187-196.
- Braitenberg & Schüz (1993). Allgemeine Neuroanatomie. In: Neuro- und Sinnesphysiologie, ed. R.F. Schmidt. Berlin: Springer.

- Brasil-Neto, J.P., Cohen, L.G., Pascual-Leone, A., Jabir, F.K., Wall, R.T., & Hallett, M. (1992). Rapid reversible modulation of human motor outputs after transient deafferentation of the forearm: a study with transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, *42*, 1302-1306.
- Brasil-Neto, J.P., McShane, L.M., Fuhr, P., Hallett, M., & Cohen, L.G. (1992). Topographic mapping of the human motor cortex with magnetic stimulation: factors affecting accuracy and reproducibility. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *85*, 9-16.
- Brasil-Neto, J.P., Valls-Solé, J., Pascual-Leone, A., Cammarota, A., Amassian, V.E., Cracco, R. & Cohen, L.G. (1993). Rapid modulation of human cortical motor outputs following ischaemic nerve block. *Brain*, *116*, 511-25.
- Brunia, C.H.M., & van den Bosch, W.E.J. (1984). Movement-related slow potentials. I. A contrast between finger and foot movements in right-handed subjects. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *57*, 515-527.
- Brunia, C.H.M., & Vingerhoets, A.J.J.M. (1980). CNV and EMG preceding a plantar flexion of the foot. *Biological Psychology*, *11*, 181-191.
- Brunia, C.H.M., Voorn, F.J., & Berger, M.P.F. (1985). Movement related slow potentials. II. A contrast between finger and foot movements in left-handed subjects. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *60*, 135-145.
- Bryan, G.K. & Riesen, A.H. (1989). Deprived somatosensory-motor experience in stump-tailed monkey neocortex: dendritic spine density and dendritic branching of layer IIIB pyramidal cells. *Journal of Comparative Neurology*, *286*, 208-17.
- Buys, E.J., Lemon, R.N., Mantel, G.W. & Muir, R.B. (1986). Selective facilitation of different hand muscles by single corticospinal neurones in the conscious monkey. *Journal of Physiology*, *381*, 529-549.
- Cacioppo, J.T. & Tassinary, L.G. (1990). *Principles of psychophysiology. Physical, social and inferential elements*. Cambridge University Press: Cambridge.
- Calford, M.B. & Tweedale, R. (1991). Immediate expansion of receptive fields of neurons in area 3b of macaque monkeys after digit denervation. *Somatosensory and Motor Research*, *8*, 249-260.
- Campbell, J.N. (1989). Peripheral neural mechanisms of nociception. In P.D. Wall & R. Melzack (Hrsg.). *Textbook of pain* (S. 22-45). New York: Churchill Livingstone.
- Carlen, P.L., Wall, P.D., Nadvorna, H. & Steinbach, T. (1978). Phantom limbs and related phenomena in recent traumatic amputations. *Neurology*, *28*, 211-217.
- Carp, J.S. & Wolpaw, J.R. (1994). Motoneuron plasticity underlying operantly conditioned decrease in primate H-reflex. *Journal of Neurophysiology*, *72*, 431-442.
- Casey, K.L., Minoshima, S., Berger, K.L., Koeppe, R.A., Morrow, T.J. & Frey, K.A. (1994). Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. *Journal of Neurophysiology*, *71*, 802-807.
- Castro-Alamancos, M.A., Donoghue, J.P. & Connors, B.W. (1995). Different forms of synaptic plasticity in somatosensory and motor areas of the neocortex. *Journal of Neuroscience*, *15*, 5324-5333.
- Chabal, C., Jacobson, L., Russell, L.C., & Burchiel, K.J. (1989). Pain responses to perineuromal injection of normal saline, gallamine, and lidocaine in humans. *Pain*, *36*, 321-325.

- Chen, R., Corwell, B., Yaseen, Z., Hallett, M., & Cohen, L.G. (1998). Mechanisms of cortical reorganization in lower-limb amputees. *Journal of Neuroscience*, 18, 3443-3450.
- Chen, Y., Michaelis, M., Janig, W., & Devor, M. (1996). Adrenoreceptor subtype mediating sympathetic-sensory coupling in injured sensory neurons. *Neurophysiology*, 76, 3721-3730.
- Cheney, P.D., & Fetz, E.E. (1985). Comparable patterns of muscle facilitation evoked by individual corticomotoneuronal (CM) cells and by single intracortical microstimuli in primates: evidence for functional groups of CM cells. *Journal of Neurophysiology*, 53, 786-804.
- Cheyne, D., & Weinberg, H. (1989). Neuromagnetic fields accompanying unilateral finger movements: pre-movement and movement-evoked fields. *Experimental Brain Research*, 78, 604-612.
- Cheyne, D., Kristeva, R., & Deecke, L. (1991). Homuncular organization of human motor cortex as indicated by neuromagnetic recordings. *Neuroscience Letters*, 17-20.
- Chollet, DiPiero, Wise, Brooks, Dolan, & Frackowiak (1991). The functional anatomy of motor recovery after stroke. *Annals of Neurology*, 29, 63-71.
- Clark, S.A., Allard, T., Jenkins, W.M., Merzenich, M.M. (1988). Receptive fields in the body-surface map in adult cortex defined by temporally correlated Einstroms. *Nature*, 332, 444-445.
- Claus, D. (1988). Die transkranielle Stimulation der motorischen Hirnrinde. *EEG-Labor*, 1-11.
- Coghill, R.C., Talbot, J.D., Evans, A.C., Meyer, E., Gjedde, A., Bushnell, M.C., Duncan, & G.H. (1994). Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *Journal of Neuroscience*, 14, 4095-4108.
- Cohen, L.G., & Hallett, M. (1988). Noninvasive mapping of human motor cortex. *Neurology*, 38, 904-909.
- Cohen, L.G., Bandinelli, S., Findley, T.W., Hallett, M. (1991). Motor reorganization after upper limb amputation in man. *Brain*, 114, 615-27.
- Cohen, L.G., Bandinelli, S., Sato, S., Kufta, C., & Hallett, M. (1991). Attenuation in detection of somatosensory stimuli by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 81, 366-376.
- Cohen, L.G., Bandinelli, S., Topka, H., Fuhr, P., Roth, B.J., & Hallett, M. (1991). Topographic maps of human motor cortex in normal and pathological conditions: mirror movements, amputations and spinal cord injuries. In W.J. Levy, R.Q. Cracco, A.T. Barker, & J. Rothwell (Eds.), *Magnet Motor Stimulation: Basic Principles and Clinical Experience (EEG Suppl.43)*. (pp. 36-50). Elsevier Science Publishers. B.V.
- Cohen, L.G., Brasil-Neto, J.P., Pascual-Leone, A., & Hallett, M. (1997). Plasticity of cortical motor output organization following deafferentation, cerebral lesions and skill acquisition. In O. Devinsky, A. Beric, & M. Dogali (Eds.), *Electrical and Magnetic Stimulation of the Brain and Spinal Cord*. (pp. 187-200). New York: Raven Press.
- Cohen, L.G., Roth, B.J., Nilsson, J., Dang, N., Panizza, M., Bandinelli, S., Friauf, W., & Hallett, M. (1990). Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 75, 350-357.
- Cohen, L.G., Roth, B.J., Wassermann, E.M., Topka, H., Fuhr, P., Schultz, J., & Hallett, M. (1991). Magnetic stimulation of the human cerebral cortex, an indicator of reorganization in motor pathways in certain pathological conditions. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 8, 56-65.
- Colebatch, J.G., Deiber, M.P., Passingham, R.E., Friston, K.J., & Frackowiak, R.S.J. (1991). Regional cerebral blood flow during voluntary arm and hand movements in human subjects. *Journal of Neurophysiology*, 65, 1392-

- Conti, F., Minelli, A. & Pons, T.P. (1996). Changes in glutamate immunoreactivity in the somatic sensory cortex of adult monkeys induced by nerve cuts. *Journal of Comparative Neurology*, 368, 503-15.
- Corwell, B.N., Chen, R., Hallett, M., Cohen, L.G. (1997). Mechanisms underlying plasticity of human motor cortex during transient deafferentation of the forearm. *Neurology*, 48, A345-A346.
- Creutzfeld, O.D. (1983). *Cortex Cerebri*. Berlin: Springer.
- Cronbach, L.J. (1951). Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika*, 16, 297-334.
- Cronholm, B. (1951) Phantom limbs in amputees. *Acta Psychiatr Neurol Scand*, 72, 1-310.
- Crutcher, M.D. & Alexander, G.E. (1990). Movement-related neuronal activity selectively coding either direction or muscle pattern in three motor areas of the monkey. *Journal of Neurophysiology*, 64, 151-163.
- Cuffin, B.N., & Cohen, D. (1979). Comparison of the magnetoencephalogram and electroencephalogram. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 47, 132-46.
- Davis, K.D., Kiss, Z.H.T., Luo, L., Tasker, R.R., Lozano, A.M., Dostrovsky, J.O.P. (1998). Phantom sensations generated by thalamic microstimulation. *Nature*, 391, 385-7.
- Davis, R.W. (1993). Phantom sensation, phantom pain and stump pain. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 74, 79-91.
- Dawson, L., & Arnold, P. (1981). Persistent phantom limb pain. *Perceptual and Motor Skills*, 53, 135-138.
- Day, B.L., Dressler, D., Maertens de Noordhout, A., Marsden, C.D., Nakashima, K., Rothwell, J.C., Thompson, P.D. (1989). Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: Surface EMG and single motor unit responses. *Journal of Physiology (London)*, 412, 449-473.
- Day, B.L., Thompson, P.D., Dick, J.P., Nakashima, K., Marsden, C.D. (1987). Different sites of action of electrical and magnetic stimulation of the human brain. *Neuroscience Letters*, 75, 101-106.
- Deecke, L. & Kornhuber, H.H. (1977). Cerebral potentials and the initiation of movement. In J.E. Desmedt (Ed). *Attention, voluntary contraction and event-related cerebral potentials* (pp. 132-150). Progress in Clinical Neurophysiology. Karger: Basel.
- Deecke, L. (1997). Electrophysiological correlates of movement initiation. *Review of Neurology*, 146, 612-619.
- Deecke, L., & Lang, W. (1996). Generation of movement-related potentials and fields in the supplementary sensorimotor area and the primary motor cortex. In H.O. Lüders (Ed.), *Advances in Neurology, Vol. 70: Supplementary Sensorimotor Area*. (pp. 127-145). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.
- Deecke, L., Becker, W., Grözinger, B., Scheid, P., & Kornhuber, H.H. (1973). Human brain potentials preceding voluntary limb movements. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Suppl.* 33, 87-94.
- Deecke, L., Boschert, J., Weinberg, H. & Brickett, P. (1983). Magnetic fields of the human brain (Bereitschaftsmagnetfeld) preceding voluntary foot and toe movements. *Experimental Brain Research*, 52, 81-86.
- Deecke, L., Grözinger, B. & Kornhuber, H.H. (1976). Voluntary finger movement in man: cerebral potentials and theory. *Biological Cybernetics*, 23, 99-119.
- Deecke, L., Lang, W., Heller, H.J., Hufnagl, M. & Kornhuber, H.H. (1987). Bereitschaftspotential in patients with

- unilateral lesions of the supplementary motor area. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 50, 1430-1434.
- Deecke, L., Scheid, P., & Kornhuber, H.H. (1969). Distribution of readiness potential, pre-motion positivity, and motor potential of the human cerebral cortex preceding voluntary finger movements. *Experimental Brain Research*, 7, 158-168.
- Deecke, L., Weinberg, H. & Brickett, P. (1982). Magnetic fields of the human brain accompanying voluntary movement: Bereitschaftsmagnetfeld. *Experimental Brain Research*, 48, 144-148.
- Deiber, M.P., Passingham, R.E., Colebatch, J.G., Friston, K.J., Nixon, P.D. & Frackowiak, R.S. (1991). Cortical areas and the selection of movement: a study with positron emission tomography. *Experimental Brain Research*, 84, 393-402.
- Desmedt, J.E., Tran Huy, N. & Bourget, M. (1983). The cognitive P40, N60 and P100 components of somatosensory evoked potentials and the earliest electrical signs of the sensory processing in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 56, 272-282.
- Devor, M. (1983). Kalium channels moderate ectopic excitability of nerve-end neuromas in rats. *Neuroscience Letters*, 40, 181-186.
- Devor, M. (1983). Nerve pathophysiology and mechanisms of pain in causalgia. *Journal of Autonomic Nerve System*, 7, 371-384.
- di Pellegrino, G. & Wise, S.P. (1991). A neurophysiological comparison of three distinct regions of the primate frontal lobe. *Brain*, 114, 951-978.
- Diamond, M.E., Huang, W. & Ebner F.F. (1994). Laminar comparison of somatosensory cortical plasticity. *Science*, 265, 1885-1888.
- Döbler, K. & Zenz, M. (1993). Stumpf- und Phantomschmerz. In: M.Zenz & I. Jurna (Hrsg.). *Lehrbuch der Schmerztherapie: Grundlagen, Theorie und Praxis für Aus- und Weiterbildung*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Donchin, E. (1981). Surprise!...Surprise? *Psychophysiology*, 18, 493-513.
- Donoghue, J.P., Carroll, K.L. (1987). Cholinergic modulation of sensory responses in rat primary somatic sensory cortex. *Brain Research*, 408, 367-371.
- Donoghue, J.P., Sanes, J.N. (1988). Organization of adult motor cortex representations patterns following neonatal forelimb nerve injury in rats. *Journal of Neuroscience*, 8, 3221-3232.
- Donoghue, J.P., Suner, S., Sanes, J.N. (1990). Dynamic organization of primary motor cortex output to target muscles in adult rat II. Rapid reorganization following motor nerve lesions. *Experimental Brain Research*, 79, 492-503.
- Dubner, R. (1991). Pain and hyperalgesia following tissue injury: new mechanisms and new treatments [editorial]. *Pain*, 44, 213-214.
- Dudel, J., Menzel, R., & Schmidt, R.F. (1996). *Neurowissenschaft*. Berlin: Springer- Verlag.
- Duncan-Johnson, C.C. & Donchin, E. (1977). On quantifying surprise: the variation in event-related potentials with subjective probability. *Psychophysiology*, 14, 456-467.
- Dykes, R.W. (1997). Mechanisms controlling neuronal plasticity in somatosensory cortex. *Canadian Journal of*

- Eccles, J.C. (1982). The initiation of voluntary movements by the supplementary motor area. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 231, 423-441.
- Eich, E., Reeves, J.L., Jaeger, B. & Graff-Radford, S.B. (1985). Memory for pain: relation between past and present pain intensity. *Pain*, 23, 375-379.
- Eisen, A. (1992). Cortical and peripheral nerve magnetic stimulation. *Methods in Clinical Neurophysiology*, 3, 65-84.
- Elbert, T., Flor, H., Birbaumer, N., Knecht, S., Hampson, S., Larbig, W. and Taub, E. (1994). Extensive reorganisation of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury. *NeuroReport*, 5, 2593-2587.
- Elbert, T., Junghöfer, M., Scholz, B. & Schneider, S. (1995). The separation of overlapping neuromagnetic sources in first and second somatosensory cortices. *Brain Topography*, 7, 275-82.
- Elbert, T., Sterr, A., Flor, H., Rockstroh, B., Knecht, S., Pantev, C., Wienbruch, C. & Taub, E. (1997). Input-increase and input-decrease types of cortical reorganization after upper extremity amputation in humans. *Experimental Brain Research*, 117, 161-164.
- Ergenziger, E.R., Glasier, M.M., Hahn, J.O. & Pons, T.P. (1997). Cortically induced thalamic plasticity in the primate somatosensory system.
- Ersland, L., Rosen, G., Lundervold, A., Smievoll, A.I., Tillung, T., Sundberg, H., & Hugdahl, K. (1996). Phantom limb imaginary fingertapping causes primary motor cortex activation: an fMRI study. *NeuroReport*, 8, 207-210.
- Evarts, E.V. & Wise, S.P. (1984). Basal ganglia outputs and motor control. In D. Evered & O'Connor, M. (Eds). *Functions of the basal ganglia* (Ciba Foundation Symposium 107) (pp83-102). London: Pitman.
- Flor, H., Birbaumer, N., & Turk, D. C. (1990). The psychobiology of chronic pain. *Advances in Behaviour Research and Therapy*, 12, 47-84.
- Flor, H., Birbaumer, N., Karl, A., Grüsser, S.M., Mühlnickel, W., & Lutzenberger, W. (1996). Reorganization of motor and somatosensory cortex is related to phantom limb pain but not to nonpainful phantom phenomena. *Psychophysiology*, 33, 37.
- Flor, H., Birbaumer, N., Schugens, M.M., Lutzenberger, W. (1992). Symptom-specific psychophysiological responses in chronic pain patients. *Psychophysiology*, 29, 452-60.
- Flor, H., Braun, C., Elbert, T., Birbaumer, N. (1997). Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. *Neuroscience Letters*, 224, 5-8.
- Flor, H., Elbert, T., Knecht, S., Wienbruch, C., Pantev, C., Birbaumer, N., Larbig, W. and Taub, E. (1995). Phantom limb pain as a perceptual correlate of massive reorganization in upper limb amputees. *Nature*, 375, 482-484.
- Flor, H., Elbert, T., Mühlnickel, W., Pantev, C., Wienbruch, C. and Taub, E. (1998) *Cortical reorganization and phantom phenomena in congenital and traumatic upper limb amputees*. *Experimental Brain Research*. In press
- Flor, H., Karl, A., & Grüsser, S.M. (1995). *Fragebogen zum Stumpf- und Prothesengebrauch*. (un pub)
- Flor, H., Larbig, W., & Birbaumer, N. (1993). *Fragebogen zur Erfassung von Phantomempfindungen und Phantomphänomenen*. (un pub)
- Flor, H., Mühlnickel, W., Karl, A., Denke, C., Grüsser, S. & Taub, E. (1998). *A neural substrate for nonpainful phantom limb phenomena*. Submitted for publication.

- Flor, H., Rudy, T. E., Birbaumer, N., Streit, B. and Schugens, M. M. (1990). Zur Anwendbarkeit des West Haven-Multidimensional Pain Inventory im deutschen Sprachraum: Daten zur Reliabilität und Validität des MPID [The application of the West Haven - Yale Multidimensional Pain Inventory in German: data on reliability and validity of the MPID]. *Der Schmerz*, 4, 82-87.
- Florence, S.L. and Kaas, J.H. (1995). Large-Scale Reorganization at Multiple Levels of the Somatosensory Pathway Follows Therapeutic Amputation of the Hand in Monkeys. *Journal of Neuroscience*, 15, 8083-8095.
- Forss, N., Salmelin, R. & Hari, R. (1994). Comparison of somatosensory evoked fields to airpuff and electric stimuli. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 92, 510-517.
- Fox, P., Ingham, R., George, M.S., Mayberg, H., Ingham, J., Roby, J., Martin, C. & Jerabek, P. (1997). Imaging human intra-cerebral connectivity by PET during TMS. *Neuroreport*, 8, 2787-91.
- Franssen, H., Stegemann, D.F., Moleman, J. & Schoobar, R.P. (1992). Dipole modelling of median nerve SEPs in normal subjects and patients with small subcortical infarcts. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 84, 401-417.
- Freund, H.J. (1996). Remapping the brain. *Science*, 272, 1754.
- Fridlund, A.J. & Cacioppo, J.T. (1986). Guidelines for human electromyographic research. *Psychophysiology*, 23, 567-589.
- Friston, K.J., Frith, C.D., & Frackowiak, R.S.J. (1993). Time-dependent changes in effective connectivity measured with PET. *Human Brain Mapping*, 1, 69-79.
- Frith, C.D., Friston, K.J., Liddle, P.F. & Frackowiak, R.S.J. (1991). A PET study of word finding. *Neuropsychologia*, 29, 1137-1148.
- Frith, C.D., Friston, K.J., Liddle, P.F., & Frackowiak, R.S.J. (1991). Willed action and the prefrontal cortex in man: a study with PET. *Proceedings of the Royal Society London*, 244, 241-246.
- Fuhr P, Cohen LG, Dang N, Findley TW, Haghighi S, Oro J, Hallett M (1992) Physiological analysis of motor reorganization following lower limb amputation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 85,53-60.
- Fuster, J.M. (1989). *The prefrontal cortex: anatomy, physiology and neuropsychology of the frontal lobe* (2nd ed). New York: Raven Press.
- Fuster, J.M. (1995). Organization of motor memory. In J.M. Fuster (Ed.). *Memory in the cerebral cortex*. (pp. 161-195). Cambridge, London: The MIT Press.
- Garraghty, P.E. & Kaas, J.H. (1991). Functional reorganization in adult monkey thalamus after peripheral nerve injury. *NeuroReport*, 2, 747-750.
- Garraghty, P.E. & Muja, N. (1996). NMDA receptors and plasticity in adult primate somatosensory cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, 367, 319-326.
- Geissner, E. & Jungnitsch, G. (Hrsg.) (1992). *Psychologie des Schmerzes: Diagnose und Therapie*. Weinheim: Psychologie Verlags Union.
- Geissner, E. (1995). *Die Schmerzempfindungs-Skala SES: Manual*. Göttingen: Hogrefe.
- Geissner, E., Dalbert, C., & Schulte, A. (1991). Möglichkeiten der Bestimmung affektiver und sensorischer Anteile der

Schmerzempfindung. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*, 12, 145-162.

- Gerloff, C., Toro, C., Uenishi, N., Cohen, L.G., Leocani, L., & Hallett, M. (1997). Steady-state movement-related cortical potentials: A new approach to cortical activity associated with fast repetitive finger movements. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 102, 106-113.
- Geyer, S., Ledberg, A., Schleicher, A., Kinomura, S., Schormann, T., Bürgel, U., Klingberg, T., Larsson, J., Zilles, K. & Roland, P.E. (1996). Two different areas within the primary motor cortex of man. *Nature*, 382, 805-807.
- Gigerenzer, G. (1981). *Messung und Modellbildung in der Psychologie*. Ernst Reinhardt Verlag: Basel.
- Gilden, L., Vaughan, H.G. & Costa, L.D. (1966). Summated human EEG potentials with voluntary movement. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 20, 433-438.
- Godschalk, M., Lemon, R.N., Nijs, H.G., & Kuypers, H.G. (1981). Behaviour of neurons in monkey peri-arcuate and precentral cortex before and during visually guided arm and hand movements. *Experimental Brain Research*, 44, 113-116.
- Goldberg, G. (1985). Supplementary motor area structure and function: Review and hypotheses. *Behavior and Brain Research*, 567, 616.
- Goldberger, M. & Murray, M. (1974). Restitution of function and collateral sprouting in cat spinal cord: the deafferented animal. *The Journal of Comparative Neurology*, 158, 37-54.
- Goodin, D.S., Squires, K.C., Henderson, B.H. & Starr, A. (1978). Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 44, 447-458.
- Grafton, S.T., Mazziotta, J.C., Presty, S. Friston, K.J., Frackowiak, R.S., & Phelps, M.E. (1992). Functional anatomy of human procedural learning determined with regional cerebral blood flow and PET. *Journal of Neuroscience*, 12, 2542-2548.
- Grafton, S.T., Mazziotta, J.C., Woods, R.P., & Phelps, M.E. (1992). Human functional anatomy of visually guided finger movements. *Brain*, 115, 565-587.
- Greenberg, D.B., Goorin, A., Gebhardt, M.C., Gupta, L., Stier, N., Harmon, D. & Mankin, H. (1994). Quality of life in osteosarcoma survivors. *Oncology*, 8, 19-25.
- Gueniot (1861). D'une hallucination du toucher (on heterotopic subjective des extremités) particuliere a certain amputés. *Journal de la psychologie de l homme et des animaux*, 4, 416-430.
- Hall, E.J., Flament, D., Fraser, C., Lemon, R.N. (1990). Non-invasive brain stimulation reveals reorganised cortical outputs in amputees. *Neuroscience Letters*, 116, 379-386.
- Hallett, M. (1994). Movement-related cortical potentials. *Electromyography and Clinical Neurophysiology*, 34, 5-13.
- Hallett, M., & Toro, C. (1996). Generation of movement-related potentials in the supplementary sensorimotor area. In H.O. Lüders (Ed.), *Advances in Neurology, Vol. 70: Supplementary sensorimotor area*. (pp. 147-153). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.
- Halliday, A.M. (1993). Transcutaneous stimulation and the measurement of central motor conduction time. In A.M. Halliday (Ed.), *Evoked potentials in clinical testing*. (pp. 539-564). Edinburgh, New York: Churchill Livingstone.
- Halsband, U. & Passingham, R.E. (1985). Premotor cortex and the conditions for movement in monkeys (Macaca

- fascicularis). *Behavior and Brain Research*, 18, 269-277.
- Halsband, U., & Freund, H.J. (1990). Premotor cortex and conditional motor learning in man. *Brain*, 113, 207-222.
- Halsband, U., Ito, N., Tanji, J. & Freund, H.J. (1993). The role of premotor cortex and the supplementary motor area in the temporal control of movement in man. *Brain*, 116, 243-266.
- Hari, R., Karhu, J.J., Hämäläinen, M., Knuutila, J., Salonen, O., Sams, M., & Vilkmann, V. (1993). Functional organization of the human first and second somatosensory cortices: a neuromagnetic study. *Journal of Neuroscience*, 5, 724-734.
- Hari, R., Reinikainen, K., Kaukoranta, E., Hämäläinen, M., Ilmoniemi, R., Penttinen, A., Salminen, J. & Teszner, D. (1984). Somatosensory evoked cerebral magnetic fields from SI and SII in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 57, 254-263.
- Head, H. & Holmes, G. (1911). Sensory disturbances from cerebral lesions. *Brain*, 34, 102-254.
- Hebb, D. (1949). *The organization of behavior*. John Wiley & Sons, Inc.:New York.
- Heilman, K.M., Rothi, L.J., Valenstein, E. (1982). Two forms of ideomotor apraxia. *Neurology*, 32, 342-346.
- Herrmann, H.J. (1992). *Nuklearmedizin*. Urban & Schwarzenberg: München.
- Hess, C.W. & Ludin, H.P. (1988). Transcranial cortex stimulation with magnetic field pulses: methodologic and physiologic principles. *EEG und EMG: Zeitschrift für Elektroenzephalographie und verwandte Gebiete*, 19, 209-215.
- Hess, C.W., Mills, K.R., & Murray, N.M.F. (1986). Magnetic stimulation of the human brain: facilitation of motor responses by voluntary contraction of ipsilateral and contralateral muscles with additional observations on an amputee. *Neuroscience Letters*, 71, 235-240.
- Hess, G., & Donoghue, J.P. (1994). Long-term potentiation of horizontal connections provides a mechanism to reorganize cortical motor maps. *Journal of Neurophysiology*, 71, 2543-2547.
- Hill, A. (1993). The use of pain coping strategies by patients with phantom limb pain. *Pain*, 55, 347-353.
- Hill, A., Niven, C.A. & Knussen, C. (1995). The role of coping in adjustment to phantom limb pain. *Pain*, 62, 79-86.
- Hodge, C.J., & Apkarian, A.V. (1990). The spinothalamic tract. *Critical Review of Neurobiology*, 5, 363-397.
- Hodge, C.J., Apkarian, A.V., Stevens, R.T., Vogelsang, G.D., Brown, O. & Franck, J.I. (1983). Dorsolateral pontine inhibition of dorsal horn cell responses to cutaneous stimulation: lack of dependence on catecholaminergic systems in cat. *Journal of Neurophysiology*, 50, 1220-1235.
- Hunter, M., Philips, C. & Rachman, S. (1979). Memory for Pain. *Pain*, 6, 35-46.
- Huntley, G.W. (1997). Correlation between patterns of horizontal connectivity and the extent of short-term representational plasticity in rat motor cortex. *Cerebral Cortex*, 7, 143-156.
- Ikeda, A., Lüders, H.O., Burgess, R.C., & Shibasaki, H. (1992). Movement-related potentials recorded from supplementary motor area and primary motor area. Role of supplementary motor area in voluntary movements. *Brain*, 115, 1017-1043.
- Ikeda, A., Lüders, H.O., Burgess, R.C., & Shibasaki, H. (1993). Movement-related potentials associated with single and repetitive movements recorded from human supplementary motor area. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 89, 269-277.

- Ikeda, A., Lüders, H.O., Burgess, R.C., Sakamoto, A., Klem, G.H., Morris, H.H., & Shibasaki, H. (1995). Generator locations of movement-related potentials with tongue protrusions and vocalizations: subdural recording in human. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 96, 310-328.
- Ikeda, A., Lüders, H.O., Shibasaki, H., Collura, T.F., Burgess, R.C., Morris, H.H., & Hamano, T. (1995). Movement-related potentials associated with bilateral simultaneous and unilateral movements recorded from human supplementary motor area. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 95, 323-334.
- Iriki, A., Pavlides, C., Keller, A. & Asanuma, H. (1989). Long-term potentiation in the motor cortex. *Science*, 245, 1385-1387.
- Jacobs, K.M., & Donoghue, J.P. (1991). Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. *Science*, 22, 944-947.
- Jain, N., Catania, K.C. & Kaas, J.H. (1997). Deactivation and reactivation of somatosensory cortex after dorsal spinal cord injury. *Nature*, 386, 495-498.
- Jamison, R.N., Sbrocco, T. & Parris, W.C.V. (1989). The influence of physical and psychosocial factors on accuracy of memory for pain in chronic pain patients. *Pain*, 37, 289-294.
- Jenkins, I.H., Brooks, D.J., Nixon, P.D., Frackowiak, R.S.J. & Passingham, R.E. (1994). Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *Journal of Neuroscience*, 14, 3775-3790.
- Jenkins, W.M., Merzenich, M.M., Ochs, M.T., Allard, T. & Guíc-Robles, E. (1990). Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *Neurophysiology*, 63, 82-104.
- Jensen, T.S, Krebs, B., Nielsen, J. & Rasmussen, P. (1983). Immediate and long-term phantom limb pain in amputees: incidence, clinical characteristics and relationship to pre-amputation limb pain. *Pain*, 21, 267-278.
- Jensen, T.S. and Rasmussen, P. (1989).
- Jensen, T.S. and Rasmussen, P. (1995). Phantom limb pain and related phenomena after amputation. In P.D. Wall and R. Melzack (eds), *Textbook of pain*. Churchill Livingstone, New York, pp 651-665.
- Jensen, T.S., Krebs, B., Nielsen, J. & Rasmussen, P. (1985). Immediate and long-term phantom limb pain in amputees: incidence, clinical characteristics and relationship to pre-amputation limb pain. *Pain*, 21, 267-278.
- Jones, E.G. (1987). Ascending input to, and internal organization of, cortical motor areas. *Ciba Foundation Symposium*, 132, 21-39.
- Jones, E.G. (1993). GABAergic neurons and their role in cortical plasticity in primates. *Cerebral Cortex*, 3, 361-372.
- Jones, E.G., Coulter, J.D. & Hendry, H.C. (1978). Intracortical connectivity of architectonic fields in the somatic sensory, motor and parietal cortex of monkeys. *Journal of Comparative Neurology*, 181, 292-348.
- Juliano, S.L., Ma, W., Eslin, D. (1991). Cholinergic depletion prevents expansion of topographic maps in somatosensory cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88, 780-784.
- Kaas, J. H., Merzenich, M. M. and Killakey, H. P. (1983). The reorganization of somatosensory cortex following peripheral nerve damage in adult and developing mammals. *Annual Review of Neuroscience*, 6, 325-356.
- Kaas, J.H. (1991). Plasticity of sensory and motor maps in adult mammals. *Annual Review of Neuroscience*, 14, 137-167.

- Kaas, J.H. (1998). Phantoms of the brain. *Nature*, 391, 331-333.
- Kalaska, J.F. & Crammond, D.J. (1992). Cerebral cortical mechanisms of reaching movements. *Science*, 255, 1517-1523.
- Kallio (1950). Phantom limb of the forearm stump cleft by kineplastic surgery. *Acta chirurgica. Scandinavia*, 99, 121-132.
- Kandel, E.R., & O'Dell, T.J. (1992). Are adult learning mechanisms also used for development? *Science*, 258, 243-246.
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H., & Jessell, T.M. (1991). *Principles of neural science*. Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange.
- Kaneko, T., Caria, M.A. & Asanuma, H. (1994). Information processing within the motor cortex. II. Intracortical connections between neurons receiving somatosensory cortical input and motor output neurons of the cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 345, 172-84
- Karl, A., Grüsser, S., Denke, C., Mühlnickel, W. & Flor, H. (1998). Referred phantom limb sensations in upper extremity amputees. Submitted for publication.
- Karni, A., Meyer, G., Jezzard, P., Adams, M.M., Turner, R., & Ungerleider, L.G. (1995). Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature*, 377, 155-158.
- Katz (1993). Phantom limb experience in children and adults: cognitive and affective contributions. *Canadian Journal of Behavioural Science*, 25, 335-354.
- Katz, & Melzack, (1990). Pain ,memories' in phantom limbs: review and clinical observations. *Pain*, 43, 319-336.
- Katz, J. (1992). Psychophysiological contributions to phantom limbs. *Canadian Journal of Psychiatry*, 27, 283-298.
- Katz, J. and Melzack, R. (1987). Referred sensations in chronic pain patients. *Pain*, 28, 51-59.
- Kawashima, R, Itoh, H., Ono, S., Satoh, K., Furumoto, S., Gotoh, R., Koyama, M., Yoshioka, S., Takahashi, T., Takahashi, K., Yanagisawa, T., & Fukuda, H. (1996). Changes in regional cerebral blood flow during self-paced arm and finger movements. A PET study. *Brain Research*, 716, 141-148.
- Kawashima, R., Itoh, H., Ono, S., Satoh, K., Furumoto, S., Gotoh, R., Koyama, M., Yoshioka, S., Takahashi, T., & Yanagisawa, T. (1995). Activity in the human primary motor cortex related to arm and finger movements. *Neuroreport*, 6, 238-240.
- Keil, G. (1990). So-called initial description of phantom pain by Ambroise Paré. "Chose digne d'admiration et quasi incroyable": the "douleur ès parties mortes et amputées". *Fortschritte in der Medizin*, 108, 62-66.
- Keller, A., Arissian, K., Asanuma, H. (1992). Synaptic proliferation in the motor cortex of adult cats after long-term thalamic stimulation. *Journal of Neurophysiology*, 72, 2517-2524.
- Kerns, R.D., Turk, D.C., Rudy, T.E. (1985) The West Haven - Yale Multidimensional Pain Inventory (MPI). *Pain*, 23, 345-56.
- Kew, J.J., Halligan, P.W., Marshall, J.C., Passingham, R.E., Rothwell, J.C., Ridding, M.C., et al. (1997). Abnormal access of axial vibrotactile Einstrom to deafferented somatosensory cortex in human upper limb amputees. *Journal of Neurophysiology*, 77, 2753-64.
- Kew, J.J.M., Ridding, M.C., Rothwell, J.C., Passingham, R.E., Leigh, P.N., Sooriakumaran, S., Frackowiak, R.S.J., & Brooks, D.J. (1994). Reorganization of cortical blood flow and transcranial magnetic stimulation maps in human subjects after upper limb amputation. *Journal of Neurophysiology*, 72, 2517-2524.

- Kilgard, M.P. & Merzenich, M.M. (1998). Cortical map reorganization enabled by nucleus basalis activity. *Science*, 279, 1714-1718.
- Kiss, Z.H., Dostrovsky, J.O., Tasker, R.R. (1994). Plasticity in human somatosensory thalamus as a result of deafferentation. *Stereotactic Functional Neurosurgery*, 62, 153-63.
- Kitamura, J., Shibasaki, H., & Kondo, T. (1993). A cortical slow potentials is larger before an isolated movement of a single finger than simultaneous movement of two fingers. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 86, 252-258.
- Knecht, S., Henningsen, H., Elbert, T., Flor, H., Höhling, C., Pantev, C., Birbaumer, N. & Taub, E. (1995). Cortical reorganization in human amputees and mislocalization of painful stimuli to the phantom limb. *Neuroscience Letters*, 201, 262-264.
- Knecht, S., Henningsen, H., Elbert, T., Flor, H., Höhling, C., Pantev, C. and Taub, E. (1996). Reorganizational and perceptual changes after amputation. *Brain*, 119, 1213-1219.
- Knecht, S., Henningsen, H., Höhling, C., Elbert, T., Flor, H., Pantev, C. and Taub, E. (1998) *Plasticity of plasticity. Perceptual correlates of reorganization are stable in extent but not in pattern.* *Brain*
- Knight, R.T., Singh, J., & Woods, D.L. (1989). Pre-movement parietal lobe Einstrom to human sensorimotor cortex. *Brain Research*, 498, 190-194.
- Koerber, H.R., Mirnics, K., Brown, P.B., & Mendell, L.M. (1994). Central sprouting and functional plasticity of regenerated primary afferents. *The Journal of Neuroscience*, 14, 3655-3671.
- Kopp, B., Kunkel, A., Müller, G., Mühlnickel, W. & Flor, H. (1998). *Steady-state movement-related cortical potentials evoked by fast repetitive movements of the fingers and toes.* Submitted for publication.
- Kornhuber, H.H., & Deecke, L. (1965). Hirnpotentialänderungen bei Willkürbewegungen und passiven Bewegungen des Menschen: Bereitschaftspotential und reafferente Potentiale. *Pflügers Archiv*, 284, 1-17.
- Kristeva, R., Cheyne, D., Lang, W., Lindinger, G., & Deecke, L. (1990). Movement-related potentials accompanying unilateral and bilateral finger movements with different inertial loads. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 75, 410-418.
- Kristeva, R., Keller, E., Deecke, L. & Kornhuber, H.H. (1979). Cerebral potentials preceding unilateral and simultaneous bilateral finger movements. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 47, 229-238.
- Kristeva-Feige, R. (1996). *Funktionelle Lokalisation motorischer Areale der Großhirnrinde vor und während Willkürbewegungen beim Menschen.* Münster, New York: Waxmann.
- Kujirai, T., Caramia, M.D., Rothwell, J.C., Day, B.L., Thompson, P.D., Ferbert, A., Wroe, S., Asselman, P. & Marsden, C.D. (1993). Corticocortical inhibition in human motor cortex. *Journal of Physiology*, 471, 501-519.
- Kurata, K. (1992). Somatotopy in the human supplementary motor area [news]. *Trends in Neurosciences*, 15, 159-160.
- Kutas, M., & Donchin, E. (1977). The effect of handedness, of responding hand and of response force on the contralateral dominance of the readiness potential. In J.E. Desmedt (Ed.), *Attention, Voluntary Contraction and Event-Related Cerebral Potentials.* *Prog. clin. Neurophysiol.* (pp. 189-210). Basel: Karger.
- Lang, W., Beisteiner, R., Lindinger, G., & Deecke, L. (1992). Changes of cortical activity when executing learned motor sequences. *Experimental Brain Research*, 89, 435-440.

- Lang, W., Cheyne, D., Kristeva, R., Lindinger, G., & Deecke, L. (1991). Functional localisation of motor processes in the human cortex. In C.H.M. Brunia, G. Mulder, & M.N. Verbaten (Eds.), *Event-Related Brain Research (EEG Suppl. 42)*. (pp. 97-115). Elsevier Science Publishers.
- Lang, W., Obrig, H., Lindinger, G., Cheyne, D., & Deecke, L. (1990). Supplementary motor area activation while tapping bimanually different rhythms in musicians. *Experimental Brain Research*, 79, 504-514.
- Larbig, W., Montoya, P., Flor, H., Henning, B., Weller, S. & Birbaumer, N. (1996). Evidence for a change in neural processing in phantom limb pain patients. *Pain*, 67, 275-283.
- Larsen, B., Skinhtj, E., & Lassen, N.A. (1978). Variations in regional cortical blood flow in the right and left hemispheres during automatic speech. *Brain*, 101, 193-209.
- Lassen, N.A., & Larsen, B. (1980). Cortical activity in the left and right hemispheres during language-related brain functions. *Phonetica*, 37, 27-37.
- Lee, B.I., Lüders, H., Lesser, R.P., Dinner, D.S. & Morris, H.H. (1986). Cortical potentials related to voluntary and passive finger movements recorded from subdural electrodes in humans. *Annals of Neurology*, 20, 32-37.
- Lhermitte, F., Deroulsne, J. & Signoret, J.L. (1972). Analyse neuropsychologique du syndrome frontal. *Review Neurologique*, 127, 415-440.
- Liepert, J., Tegenthoff, M., & Malin, J.P. (1995). Changes of cortical motor area size during immobilization. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 97, 382-386.
- Lindesay, J.E. (1985). Multiple pain complaints in amputees. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 78, 452-455.
- Linton, S.J. (1991). Memory for chronic pain intensity: correlates of accuracy. *Perceptual and Motor Skills*, 72, 1091-1095.
- Lippold, O.C.J. (1967). Electromyography. In P.H. Venable & I. Martin: *A manual of psychophysiological methods* (S.247-297). North-Holland Publishing Company: Amsterdam.
- Lotze, M., Birbaumer, N., Flor, H., Lutzenberger, W. (1998). Motor reorganization in upper limb amputees with and without phantom limb pain. An fMRI study. In Vorbereitung.
- Mann, S.E., Thau, R. & Schiller, P.H. (1988). Conditional task-related responses in monkey dorsomedial frontal cortex. *Experimental Brain Research*, 69, 460-468.
- Marsland, A.R., Weekes, J.W., Atkinson, R.L. & Leong, M.G. (1982). Phantom limb pain: a case for beta blockers? *Pain*, 12, 295-297.
- McAndrews, M.P., & Milner, B. (1991). The frontal cortex and memory for temporal order. *Neuropsychologia*, 29, 849-859.
- McCallum, W.C. (1988). Potentials related to expectancy, preparation, and motor activity. In T.W. Picton (Ed). *Human event-related potentials* (pp. 427-534). Amsterdam: Elsevier.
- McCarthy, G. & Wood, C.W. (1985). Scalp distributions of event-related potentials: an ambiguity associated with analysis of variance models. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 62, 203-208.
- Melzack, R. (1992). Phantom limb pain. *Patologia Fiziologia Eksperimenta Ter*, 4, 52-54.
- Melzack, R. & Loeser, J.D. (1978). Phantom body pain in paraplegics: evidence for a central "pattern generating

- mechanism" for pain. *Pain*, 4, 195-210.
- Melzack, R. (1989). Labat lecture. Phantom limbs. *Regional Anesthesia*, 14, 208-211.
- Melzack, R. (1990). Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. *Trends in Neurosciences*, 13, 88-92.
- Melzack, R., Katz, J., &Coderre, T.J. (1992). Methods of postoperative pain control [editorial]. *Canadian Anesthesiology*, 40, 309-315.
- Melzack, R.A. & Torgerson, W. (1971). On the language of pain. *Anesthesiology*, 34, 50-59.
- Melzack, R.A. (1975). The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*, 1, 277-279.
- Merienne, L. & Mazars, G. (1981). Transformation of body scheme caused by thalamic stimulation. Thalamic stimulation for painful phantom limb. *Neurochirurgie*, 27, 121-123.
- Merskey, H. (Hrsg.) (1986). Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms. *Pain (Suppl.3)*.
- Merzenich, M.M. & Sameshima, K. (1995). Cortical plasticity and memory. *Current Opinion in Neurobiology*, 3, 187-196.
- Merzenich, M.M., Nelson, R.J., Stryker, M.P., Cynader, A., Schoppmann, A. and Zock, J.M. (1984) Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *Journal of Comparative Neurology*, 224, 591-605.
- Meyer, B.U. (1992). Transkranielle Stimulation des motorischen Kortex. In B.U. Meyer (Ed.), *Magnetstimulation des Nervensystems*. (pp. 75-108). Berlin: Springer-Verlag.
- Meyer, B.U., Diehl, R., Steinmetz, H., Britton, T.C., & Benecke, R. (1992). Magnetic stimuli applied over motor and visual cortex: influence of coil position and field polarity on motor responses, phosphenes and eye movements. In W.J. Levy, R.Q. Cracco, A.T. Barker, & J. Rothwell (Eds.), *Magnetic Motor Stimulation: Basic Principles and Clinical Experience (EEG Suppl. 43)*. (pp. 121-134). B.V. Elsevier Science Publishers.
- Meyer, B.U., Werhahn, K., Rothwell, J.C., Roericht, S., & Fauth, C. (1994). Functional organisation of corticonuclear pathways to motoneurons of lower facial muscles in man. *Experimental Brain Research*, 101, 465-472.
- Milner, B. (1982). Some cognitive effects of frontal -lobe lesions in man. *Philosophical Trans. of the Royal Society London*, 298, 211-226.
- Mitchell, W. (1872). Phantom limbs. *Lippincott s Magazine of Popular Literature and Science*, 8, 563-569.
- Montoya, P., Ritter, K., Huse, E., Larbig, W., Braun, C., Töpfner, S., Lutzenberger, W., Grodd, W., Flor, H. & Birbaumer, N. (1998). *The cortical somatotopic map and phantom phenomena in subjects with congenital limb atrophy and traumatic amputees with phantom limb pain*. (in press)
- Morley, S. (1993). Vivid memory for ,everyday‘ pains. *Pain*, 55, 55-62.
- Mosher, J.C., Leahy, R.M. and Lewis, P.S. (1995). Coherence and MUSIC in Biomagnetic Source Lokalization. In C. Baumgartner, L. Deecke, G. Stroink & S.J. Williamson (Hrsg.). *Biomagnetism: fundamental research and clinical applications* (S.330-334). Elsevier-IOS Press: Amsterdam.
- Mosher, J.C., Lewis, P.S. & Leahy, R.M. (1992). Multiple dipole modelling and localization from spatio-temporal MEG data. *IEEE Transaction of Biomedical Engineering*, 39, 541-557.
- Mühlnickel W, Elbert T, Taub, E, Flor, H. (1998). *Reorganization of auditory cortex in tinnitus*. (in press).

- Munding, F. & Neumueller, H. (1981). Programmed transcutaneous (TMS) and central (DBS) stimulation for control of phantom limb pain in causalgia. In J. Siegfried & M. Zimmermann (Hrsg.). Phantom and Stump Pain. Berlin: Springer.
- Murray, M. & Goldberger, M.E. (1986). Replacement of synaptic terminals in lamina II and Clarke's nucleus after unilateral lumbosacral dorsal rhizotomy in adult cats. *Journal of Neuroscience*, 6, 3205-3217.
- Mushiake, H., Inase, M., & Tanji, J. (1991). Neuronal activity in the primate premotor, supplementary, and precentral motor cortex during visually guided and internally determined sequential movements. *Journal of Neurophysiology*, 66, 705-718.
- Mushiake, H., Inase, M. & Tanji, J. (1990). Selective coding of motor sequence in the supplementary motor area of the monkey cerebral cortex. *Experimental Brain Research*, 82, 208-210.
- Nagamine, T., Toro, C., Balish, M., Deuschl, G., Wang, B., Sato, S., Shibasaki, H., & Hallett, M. (1994). Cortical magnetic and electric fields associated with voluntary finger movements. *Brain Topography*, 3, 175-183.
- Nakata, Y., Kusaka, Y. & Segawa, T. (1979). Supersensitivity to substance P after dorsal root section. *Life Science*, 24, 1651-1654.
- Nashold, B.S. (1988). Deafferentation pain in man and animals as it relates to the DREZ operation. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 15, 5-9.
- Neafsey, E.J., Hull, C.D & Buchwald, N.A. (1978). Preparation for movement in the cat. I. Unit activity in the cerebral cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 44, 706-713.
- Neshige, R., Lüders, H., & Shibasaki, H. (1988). Recording of movement-related potentials from scalp and cortex in man. *Brain*, 111, 719-736.
- Nilges, P. (1994). Analysen zur Reliabilität, faktoriellen Validität und Veränderungssensitivität der SES beim Einsatz bei Patienten mit verschiedenen Formen chronischer Schmerzen. In E. Geissner. *Die Schmerzempfindungs-Skala SES: Manual*. Göttingen: Hogrefe.
- Noordenboos, W. (1959). Pain. Amsterdam: Elsevier.
- Nudo, R.J., & Milliken, G.W. (1996). Reorganization of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys. *Journal of Neurophysiology*, 75, 2144-2149.
- Nudo, R.J., Jenkins, W.M., Merzenich, M.M., Prejean, T., & Grenda, R. (1992). Neurophysiological correlates of hand preference in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *The Journal of Neuroscience*, 12, 2918-2947.
- Nudo, R.J., Milliken, G.W., Jenkins, W.M., & Merzenich, M.M. (1996). Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *The Journal of Neuroscience*, 16, 785-807.
- Nudo, R.J., Wise, B.M., SiFuentes, F. & Milliken, G.W. (1996). Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science*, 272, 1791-1794.
- Nunez, P.L. (1986). The brain's magnetic field: some effects of multiple sources on localization methods. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 63, 75-82.
- Nyström, B. & Hagbarth, K.E. (1981). Microelectrode recordings from transected nerves in amputees with phantom limb pain. *Neuroscience Letters*, 27, 211-216.
- Ojemann, J.G. & Silbergeld, D.L. (1995). Cortical stimulation mapping of phantom limb rolandic cortex. Case report.

Journal of Neurosurgery, 82, 641-4.

Okano, K. (1992). Temporal priority of premotor cortex over nearby areas in receiving visual cues in primates. *Neuroreport*, 3, 389-392.

Oldfield, R.C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh Handedness Inventory. *Neuropsychology*, 9, 97-113.

Owen, A.M., Downes, J.J., Sahakian, B.J. Polkey, C.E. & Robbins, T.W. (1990). Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, 28, 1021-1034.

Parker, J.L., Wood, M.L. & Dostrovsky, J.O. (1998). A focal zone of thalamic plasticity. *Journal of Neuroscience*, 18, 548-558.

Parkes, C.M. (1973). Factors determining the persistence of phantom pain in the amputee. *Journal of Psychosomatic Research*, 17, 97-108.

Parkes, C.M. (1975). Psycho-social transitions: comparison between reactions to loss of a limb and loss of a spouse. *British Journal of Psychiatry*, 127, 204-210.

Pascual-Leone, A. & Torres, F. (1993). Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers. *Brain*, 116, 39-52.

Pascual-Leone, A., Cammarota, A., Wassermann, E.M., Brasil-Neto, J.P., Cohen, L.G., & Hallett, M. (1993). Modulation of motor cortical outputs to the reading hand of Braille readers. *Annals of Neurology*, 34, 33-36.

Pascual-Leone, A., Cohen, L.G., Brasil-Neto, J.P., & Hallett, M. (1994). Noninvasive differentiation of motor cortical representation of hand muscles by mapping of optimal current directions. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 93, 42-48.

Pascual-Leone, A., Dang, N., Cohen, L.G., Brasil-Neto, J.P., Cammarota, A., & Hallett, M. (1995). Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *Journal of Neurophysiology*, 74, 1037-1045.

Pascual-Leone, A., Peris, M., Tormos, J.M., Pascual-Leone Pascual, A., & Catala, M.D. (1996). Reorganization of human cortical motor output maps following traumatic forearm amputation. *NeuroReport*, 7, 2068-2070.

Passingham, R.E. (1985). Premotor cortex: sensory cues and movement. *Behavior and Brain Research*, 18, 175-185.

Passingham, R.E., Chen, Y.C., & Thaler, D. (1989). Supplementary motor cortex and self-initiated movement. In M. Ito (Ed). *Neural Programming* (pp. 13-24). Tokyo: Japan Scientific Societies.

Patterson, J.V., Michalewski, H.J. & Starr, A. (1988). Latency variability of the components of auditory event-related potentials to infrequent stimuli in aging, Alzheimer-type dementia and depression. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 71, 450-460.

Pavlidis, C., Miyashita, E. & Asanuma, H. (1993). Projection from the sensory to the motor cortex is important in learning motor skills in the monkey. *Journal of Neurophysiology*, 70, 733-741.

Penfield, W. & Boldrey, E. (1937). Somatic motor and sensory representation in cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*, 60, 389-443.

Petrides, M. (1986). The effect of periaruate lesions in the monkey on the performance of symmetrically and asymmetrically reinforced visual and auditory go, no-go tasks. *Journal of Neuroscience*, 6, 2054-2063.

- Petrides, M. (1992). Functional specialization within the primate dorsolateral frontal cortex. *Advances in Neurology*, 57, 379-388.
- Pfefferbaum, A., Ford, J.M., Roth, W.T. & Kopell, B.S. (1980a). Age differences in P3-reaction time associations. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 49, 257-265.
- Pfefferbaum, A., Ford, J.M., Roth, W.T. & Kopell, B.S. (1980b). Age-related changes in auditory event-related potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 49, 266-276.
- Pfefferbaum, A., Ford, J.M., Wenegrat, B.G., Roth, W.T. & Kopell, B.S. (1984). Clinical application of the P3 component of event-related potentials.I. normal aging. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 59, 85-103.
- Picton, T.W., & Hillyard, S.A. (1974). Human evoked potentials: II. Effects of attention. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 36, 191-200.
- Picton, T.W., Hink, R.F., Perez-Abals, M., Linden, R.D., & Wiens, A.S. (1984a). Evoked potentials: How now? *Journal of Electrophysiological Technology*, 10, 177-221.
- Picton, T.W., Stuss, D.T., Champagne, S.C. & Nelson, R.F. (1984b). The effects of age on human event-related potentials. *Psychophysiology*, 21, 312-325.
- Pons, T., Garraghty, P.E., Ommaya, A., Kaas, J.H., Taub, E. and Mishkin, M. (1991). Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. *Science*, 252, 1857-1860.
- Porter, L.L. (1992). Patterns of projections from area 2 of the sensory cortex to area 3a and to the motor cortex in cats. *Experimental Brain Research*, 91, 85-93.
- Praamstra, P., Stegemann, D.F., Horstink, M.W.I.M., Brunia, C.H.M., & Cools, A.R. (1995). Movement-related potentials preceding voluntary movement are modulated by the mode of movement selection. *Experimental Brain Research*, 103, 429-439.
- Price, D.B., McGrath, P.A., Rafii, A. & Buckingham, B. (1983). The validation of visual analogue scales as ratio scales measures for chronic and experimental pain. *Pain*, 17, 45-56.
- Pritchard, W.S. (1981). Psychophysiology of P300. *Psychological Bulletin*, 89, 506-540.
- Rainville, P., Duncan, G.H., Price, D.D., Carrier, B. & Bushnell, M.C. (1997). Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*, 277, 968-971.
- Ramachandran, V.S., Rogers-Ramachandran, D.C. and Stewart, M. (1992a). Perceptual correlates of massive cortical reorganization. *Science*, 258, 1159-1160.
- Ramachandran, V.S., Stewart, M and Rogers-Ramachandran, D.C. (1992b) Perceptual correlates of massive cortical reorganization. *Neuroreport*, 3, 583-586.
- Recanzone, G.H., Merzenich, M.M. & Dinse, H.R. (1992). Expansion of the cortical representation of a specific skin field in primary somatosensory cortex by intracortical microstimulation. *Cerebral Cortex*, 2, 181-196.
- Reshetnyak, V.K., Kukushkin, M.L., Ovechkin, A.M., Smirnova, V.S. & Gnezdilow, A.V. (1996). Ossobjenosti ismenenija somatosensornych wyswannych potentijalow u patijentow s amputierowannymi konjetschnostjami pri nalitschij ili otsutstwij u nich phantomno-bolewogo syndroma [Changes in the somatosensory evoked potentials in patients with amputated limbs with and without phantom pain syndrome]. *Anesteziologia i*

- Ridding, M.C. & Rothwell, J.C. (1995). Reorganization in human motor cortex. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 73, 218-222.
- Ridding, M.C. & Rothwell, J.C. (1997). Stimulus/response curves as a method of measuring motor cortical excitability in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 105, 340-344.
- Riddoch, G. (1941). Brain, Phantom limbs and body shape. *Brain*, 64, 197-222.
- Riehle, A. & Requin, J. (1989). Monkey primary motor and premotor cortex: single cell activity related to prior information about direction and extent of an intended movement. *Journal of Neurophysiology*, 61, 534-549.
- Rinaldi, P.C., Young, R.F., Albe-Fessard, D. & Chodakiewicz, J. (1991). Spontaneous neuronal hyperactivity in the medial and intralaminar thalamic nuclei of patients with deafferentation pain. *Journal of Neurosurgery*, 74, 415-421.
- Rizzolatti, G., Camarda, R., Fogassi, M., Gentilucci, M., Luppino, G. & Matelli, M. (1988). Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey. *Experimental Brain Research*, 71, 491-507.
- Rizzolatti, G., Matelli, M. & Pavesi, G. (1983). Deficits in attention and movement following the removal of postarcuate (area6) and prearcuate (area8) cortex in macaque monkeys. *Brain*, 106, 655-673.
- Roberts, T.P. & Rowley, H.A. (1997). Mapping of the sensorimotor cortex: functional MR and magnetic source imaging. *American Journal of Neuroradiology*, 18, 871-80.
- Rockstroh, B., Elbert, T., Canavan, A., Lutzenberger, W. & Birbaumer, N. (1989). *Slow cortical potentials and behaviour*. Baltimore: Urban & Schwarzenberg.
- Roland, P.E. & Friberg, L. (1985). Localization of cortical areas activated by thinking. *Journal of Neurophysiology*, 53, 1219-1243.
- Roland, P.E. (1985). Cortical organization of voluntary behavior in man. *Human Neurobiology*, 4, 155-167.
- Roland, P.E., & Zilles, K. (1996). Functions and structures of the motor cortices in humans. *Current Opinions in Neurobiology*, 6, 773-781.
- Roland, P.E., Larsen, B., Lassen, N.A., & Skinhoj, E. (1980). Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *Journal of Neurophysiology*, 43, 118-136.
- Romo, R. & Schultz, W. (1987). Neuronal activity preceding self-initiated or externally timed arm movement in area 6 of monkey cortex. *Experimental Brain Research*, 67, 656-662.
- Rösler, F. (1982). Hirnelektrische Korrelate kognitiver Prozesse. Berlin: Springer.
- Rossini, P.M., Gigli, G.L., Marciani, M., Zarola, F., & Caramia, M. (1987). Non-invasive evaluation of Einstrom-output characteristics of sensorimotor cerebral areas in healthy humans. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 68, 88-100.
- Rossini, P.M., Narici, L., Romani, G.L., Peresson, M., Torrioli, G., & Traversa, R. (1989). Simultaneous motor output and sensory Einstrom: cortical interference site resolved in humans via neuromagnetic measurements. *Neuroscience Letteres*, 96, 300-305.
- Roth, B.J., Cohen, L.G., & Hallett, M. (1991). The electric field induced during magnetic stimulation. In W.J. Levy, R.Q. Cracco, A.T. Barker, & J. Rothwell (Eds.), *Magnetic Motor Stimulation: Basic Principles and Clinical*

- Rothwell, J.C., Day, B.L., Thompson, P.D., Dick, J.P. & Marsden, C.D. (1987). Some experiences of techniques for stimulation of the human cerebral motor cortex through the scalp. *Neurosurgery*, 20, 156-163.
- Rothwell, J.C., Thompson, P.D., Day, B.L., Boyd, S. & Marsden, C.D. (1991). Stimulation of the human motor cortex through the scalp. *Experimental Physiology*, 76, 159-200.
- Rothwell, J.C., Traub, M.M., Day, B.L., Obeso, J.A. Thomas, P.K., & Marsden, C.D. (1982). Manual motor performance in a deafferented man. *Brain*, 105, 515-542.
- Sachs, F. (1986). Biophysics of mechanoreception. *Membr Biochem*, 1986, 6, 173-195.
- Sakamoto, T., Porter, L.L. & Asanuma, H. (1987). Long-lasting potentiation of synaptic potentials in the motor cortex produced by stimulation of the sensory cortex in the cat: a basis of motor learning. *Brain Research*, 16, 413, 360-364.
- Sanes, J.N., Donoghue, J.P., Thangaraj, V., Edelman, R.R., & Warach, S. (1995). Shared neural substrates controlling hand movements in human motor cortex. *Science*, 268, 1775-1777.
- Sanes, J.N., Suner, S., & Donoghue, J.P. (1990). Dynamic organization of primary motor cortex output to target muscles in adult rats I. Long-term patterns of reorganization following motor or mixed peripheral nerve lesions. *Experimental Brain Research*, 79, 479-491.
- Sanes, J.N., Suner, S., Lando, J.F., & Donoghue, J.P. (1988). Rapid reorganization of adult rat motor cortex somatic representation patterns after motor nerve injury. *Neurobiology*, 85, 2003-2007.
- Sanes, J.N., Suner, S., Lando, J.F., & Donoghue, J.P. (1988). Rapidreorganization of adult rat motor cortex somatic representation patterns after motor nerve injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 85, 2003-2007.
- Sanes, J.N., Wang, J., & Donoghue, J.P. (1992). Immediate and delayed changes of rat motor cortical output representation with new forelimb configurations. *Cerebral Cortex*, 2, 141-152.
- Sato, K.C. & Tanji, J. (1989). Digit-muscle responses evoked from multiple intracortical foci in monkey precentral motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 62, 959-969.
- Schlaug, G., Knorr, U., & Seitz, R.J. (1994). Inter-subject variability of cerebral activations in acquiring a motor skill: a study with positron emission tomography. *Experimental Brain Research*, 98, 523-534.
- Schmidt, R.A. (1982). Modes of motor control I: sensory contributions to motor control. In R.A. Schmidt (Ed.), *Motor control and learning*. (pp. 141-185). Champaign, Illinois: Human Kinetics Publishers, Inc.
- Schmidt, R.A. (1982). Modes of motor control II: central contributions to motor control. In R.A. Schmidt (Ed.), *Motor control and learning*. (pp. 187-225). Champaign, Illinois: Human Kinetics Publishers, Inc.
- Schmidt, R.F. & Thews, G. (1995). *Physiologie des Menschen* (23rd ed). Springer: Berlin.
- Schulze-Bonhage, A., & Ferbert, A. (1996). Physiologische Mechanismen der transcraniellen Magnetstimulation. *EEG-Labor*, 18, 105-116.
- Scott, J. & Huskisson, E.C. (1976). Graphic represntation of pain. *Pain*, 2, 175-184.
- Seitz, R.J., Huang, Y., Knorr, U., Tellmann, L., Herzog, H., & Freund, H.J. (1995). Large scale plasticity of the human motor cortex. *NeuroReport*, 6, 742-744.

- Seitz, R.J., Roland, P.E., Bohm, C., Greitz, T. & Stone-Elander, S. (1990). Motor learning in man: a positron emission tomographic study. *Neuroreport*, 1, 57-66.
- Semlitsch, H.V., Anderer, P., Schuster, P. & Presslich, O. (1986). A solution for reliable and valid reduction of ocular artifacts, applied to the P300 ERP. *Psychophysiology*, 23, 695-703.
- Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Trans. of the Royal Society London*, 298, 199-209.
- Sherman (1993). Phantom limb pain: mechanism based management. In E.Udell (Hrsg.). *Pain management*. Saunders.
- Sherman, R.A. & Arena, J.G. (1992). Phantom limb pain: mechanisms, incidence and treatment. *Critical Reviews in Physical and Rehabilitation Medicine*, 4, 1-26.
- Sherman, R.A. (1980). Published treatments of phantom limb pain. *American Journal of Physical Medicine*, 59, 232-244.
- Sherman, R.A. (1997). Psychological factors influencing phantom pain. In R.A. Sherman (Hrsg.). *Phantom pain*. Plenum Press: New York.
- Sherman, R.A. (1989). Stump and phantom limb pain. *Neurologic Clinics*, 7, 249-264.
- Sherman, R.A., & Sherman, C.J. (1983). Prevalence and characteristics of chronic phantom limb pain among American veterans. Results of a trial survey. *American Journal of Physical Medicine*, 62, 227-238.
- Sherman, R.A., Arena, J.G., Sherman, C.J. & Ernst, J.L. (1989). The mystery of phantom pain: growing evidence for psychophysiological mechanisms. *Biofeedback and Selfregulation*, 14, 267-279.
- Sherman, R.A., Griffin, V.D., Evan, C.B. & Grana, A.S. (1992). Temporal relationship between changes in phantom limb pain intensity and changes in surface electromyogram of the residual limb. *International Journal of Psychophysiology*, 13, 71-77.
- Sherman, R.A., Sherman, C.J. & Bruno, G.M. (1987). Psychological factors influencing chronic phantom limb pain: an analysis of the literature. *Pain*, 28, 285-295.
- Sherman, R.A., Sherman, C.J., & Gall, N.G. (1980). A survey of current phantom limb pain treatment in the United States. *Pain*, 8, 85-99.
- Sherman, R.A., Sherman, C.J., & Parker, L. (1984). Chronic phantom and stump pain among American veterans: results of a survey. *Pain*, 18, 83-95.
- Shibasaki, H. & Kato, M. (1975). Movement-associated cortical potentials with unilateral and bilateral simultaneous hand movement. *Journal of Physiology*, 208, 191-199.
- Shibasaki, H. (1993). Movement-related cortical potentials. In A.M. Halliday (Ed.), *Evoked potentials in clinical testing*. (pp. 523-537). Edinburgh, New York: Churchill Livingstone.
- Shibasaki, H., & Ikeda, A. (1996). Generation of movement-related potentials in the supplementary sensorimotor area. In H.O. Lüders (Ed.), *Advances in Neurology, Vol. 70: Supplementary sensorimotor area*. (pp. 117-126). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.
- Shibasaki, H., Barrett, G., Halliday, A.M., & Halliday, E. (1980). Scalp topography of movement-related cortical potentials. *Electroencephalography and Clinical neurophysiology*, 49, 213-226.
- Shibasaki, H., Sadato, N., Lyshkow, H., Yonekura, Y., Honda, M., Nagamine, T., Suwazono, S., Magata, Y., Ikeda, A., Miyazaki, M., Fukuyama, H., Asato, R., & Konishi, J. (1993). Both primary motor cortex and supplementary motor area play an important role in complex finger movement. *Brain*, 116, 1387-1398.

- Sica, R.E.P., Panizza, M., Reich, E., & Correale, J. (1988). Modifications of the N1-P1 component of the somatosensory evoked potential in humans after partial limb amputation as a manifestation of central nervous system remodeling. *Electromyography Clinical Neurophysiology*, 28, 227-231.
- Sica, R.E.P., Sanz, O.P., Cohen, L.G., Freyre, J.D., & Panizza, M. (1984). Changes in the N1-P1 component of the somatosensory cortical evoked response in patients with partial limb amputation. *Electromyography and Clinical Neurophysiology*, 24, 415-427.
- Simonetta, M., Clanet, M., & Rascol, O. (1991). Bereitschaftspotential in a simple movement or in a motor sequence starting with the same simple movement. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 81, 129-134.
- Singh, J., & Knight, R.T. (1990). Frontal lobe contribution to voluntary movements in humans. *Brain Research*, 531, 45-54.
- Smith, D.B.D., Michalewski, H.J., Brent, G.A. & Thompson, L.W. (1980). Auditory averaged evoked potentials and aging: factors of stimulus, task and topography. *Biological Psychology*, 11, 135-151.
- Snyder, E., Hillyard, S.A. & Galambos, R. (1980). Similarities and differences among the P3 waves to detected signals in three modalities. *Psychophysiology*, 17, 112-122.
- Spitzer, M., Böhler, P., Weisbrod, M. & Kischka, U. (1995). A neuronal network model of phantom limbs. *Biological Cybernetics*, 72, 197-206.
- Squires, N.K., Squires, K.C. & Hillyard, S.A. (1975). Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 38, 387-401.
- Stannard, C.F. (1993). Phantom limb pain. *British Journal of Hospital medicine*, 50, 583-587.
- Steinbach, T.V., Nadvorna, H. & Arazi, D. (1982). A five year follow-up study of phantom limb pain in post traumatic amputees. *Scandinavian Journal of Rehabilitative Medicine*, 14, 203-207.
- Stephan, K.M., Dettmers, C., & Frackowiak, R.S.J. (1995). Organisation und Reorganisation im menschlichen Kortex. *Arzneimittel-Forschung / Drug Research*, 3a, 390-393.
- Strick, P.L. (1976). Activity of ventrolateral thalamic neurons during arm movement. *Journal of Neurophysiology*, 39, 1032-1044.
- Stroehmer, R.P., Kent, T.A., & Hulsebosch, C.E. (1995). Neocortical neural sprouting, synaptogenesis and behavioural recovery after neocortical infarction in rats. *Stroke*, 26, 2135-2144.
- Stuss, D.T & Benson, D.F. (1986). *The frontal lobes*. New York: Raven Press.
- Swerdlow, M. (1980). The treatment of "shooting" pain. *Postgraduate Medicine Journal*, 56, 159-161.
- Szasz, T.S. (1975). Medicine and madness. *Journal of Psychiatry and Law*, 3, 215-222.
- Szirtes, J. & Vaughan, H.G. (1977). Characteristics of cranial and facial potentials associated with speech production. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 43, 389-396.
- Tanji, J. & Evarts, E.V. (1976). Anticipatory activity of motor cortex neurons in relation to direction of an intended movement. *Journal of Neurophysiology*, 39, 1062-1068.
- Tanji, J. & Kurata, K. (1985). Contrasting neuronal activity in supplementary and precentral motor cortex of monkeys: I. Responses to instructions determining motor responses to forthcoming signals of different modalities. *Journal of Neurophysiology*, 53, 129-141.

- Tanji, J., Taniguchi, K., & Saga, T. (1980). Supplementary motor areal: neuronal response to motor instructions. *Journal of Neurophysiology*, 43, 60-68.
- Tarkka, I.M. (1994). Electrical source localization of human movement-related cortical potentials. *International Journal of Psychophysiology*, 16, 81-88.
- Tessler, A., Himes, B.T., Soper, K., Murray, M., Goldberger, M.E. & Reichlin, S. (1984). Recovery of substance P but not somatostatin in the cat spinal cord after unilateral lumbosacral dorsal rhizotomy: a quantitative study. *Brain Research*, 305, 95-102.
- Thach, W.T. (1970). Discharge of cerebellar neurons related to two maintained postures and two prompt movements. I Nuclear cell output. *Journal of Neurophysiology*, 33, 527-536.
- Thach, W.T. (1975). Timing of activity in cerebellar dentate nucleus and cerebellar motor cortex during prompt volitional movement. *Brain Research*, 88, 233-241.
- Thaler, D.E., Rolls, E.T., & Passingham, R.E. (1988). Neuronal activity of the supplementary motor area (SMA) during internally and externally triggered wrist movements. *Neuroscience Letters*, 93, 264-269.
- Thompson, P.D., Day, B.L., Crockard, H.A., Calder, I., Murray, N.M.F., Rothwell, J.C. & Marsden, C.D. (1991). Intra-operative recording of motor tract potentials at the cervico-medullary junction following scalp electrical and magnetic stimulation of the motor cortex. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 54, 618-623.
- Thompson, S.W. & Woolf, C.J. (1991). Primary afferent-evoked prolonged potentials in the spinal cord and their central summation: the role of NMDA-receptor. In M.R. Bond, J.E. Charlton & C.J. Woolf (Hrsg.). Proceedings of the world congress of pain (S. 292-298). Amsterdam: Elsevier.
- Thurn, P. & Bücheler, E. (1992). *Einführung in die radiologische Diagnostik*. Georg Thieme Verlag: Stuttgart.
- Toleikis, J.R., Sloan, T.B., & Ronai, A.K. (1991). Optimal transcranial magnetic stimulation sites for the assessment of motor function. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 81, 443-449.
- Tolle, T.R., Castro-Lopes, J.M. & Evan, G. (1991). C-fos induction in the spinal cord following noxious stimulation: prevention by opiates but not by NMDA-anagonists.
- Topka, H., Cohen, L.G., Cole, R.A., & Hallett, M. (1991). Reorganization of corticospinal pathways following spinal cord injury. *Neurology*, 41, 1276-1283.
- Toro, C., Deuschl, G., Thatcher, R., Sato, S., Kufta, C., & Hallett, M. (1994). Event-related desynchronization and movement-related cortical potentials on the ECoG and EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 93, 380-389.
- Toro, C., Matsumoto, J., Deuschl, G., Roth, B.J., & Hallett, M. (1993). Source analysis of scalp-recorded movement-related electrical potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 86, 167-175.
- Valdes, P., Bosch, J., Grave, R., Hernandez, J., Riera, J., Pascual-Marqui, R. & Biscay-Lirio, R. (1992). Frequency domain models of the EEG. *Brain Topography*, 4, 309-319.
- Vaughan, H.G., Costa, L.D., & Ritter, W. (1968). Topography of the human motor potential. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 25, 1-10.
- Villringer, A. & Dirnagel, U. (1995). Coupling of brain activity and cerebral blood flow – basis of functional neuroimaging. *Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews*, 7, 240-276.

- Villringer, A. (1992). Grundlagen der kernspintomographie. Teil II. In S. Weis, R. Thaller, A. Villringer & E. Wenger. *Das Gehirn des Menschen: Morphologie, Kernspintomographie und 3-D Computerrekonstruktion* (S. 53-73). Huber & Hogrefe: Göttingen.
- Voss & Herrlinger (1964). Taschenbuch der Anatomie. Gustav Fischer Verlag: Jena.
- Wall, P.D., & Devor, M. (1981). The effect of peripheral nerve injury on dorsal root potentials and on transmission of afferent signals into the spinal cord. *Brain Research*, 209, 95-111.
- Wall, P.D., & Gutnick, M. (1974). Properties of afferent nerve impulses originating from a neuroma. *Nature*, 248, 740-743.
- Wall, P.D., & McMahon, S.B. (1985). Microneuronography and its relation to perceived sensation. A critical review. *Pain*, 21, 209-29
- Wall, P.D., Fitzgerald, M., & Gibson, S.J. (1981). The response of rat spinal cord cells to unmyelinated afferents after peripheral nerve section and after changes in substance P levels. *Neuroscience*, 6, 2205-2215.
- Wang, H., Wang, X. & Scheich, H. (1996). LTD and LTP induced by transcranial magnetic stimulation in auditory cortex. *Neuroreport*, 7, 521-525.
- Wang, X., Merzenich, M.M., Sameshima, K. & Jenkins, W.M. (1995). Remodeling of hand representation in adult cortex determined by timing of tactile stimulation. *Nature*, 378, 71-75.
- Wassermann, E.M., Fuhr, P., Cohen, L.G., & Hallett, M. (1991). Effects of transcranial magnetic stimulation on ipsilateral muscles. *Neurology*, 41, 1795-1799.
- Wassermann, E.M., McShane, L.M., Hallett, M., & Cohen, L.G. (1992). Noninvasive mapping of muscle representations in human motor cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 85, 1-8.
- Wassermann, E.M., Pascual-Leone, A., Valls-Sole, J., Toro, C., Cohen, L.G., & Hallett, M. (1993). Topography of the inhibitory and excitatory responses to transcranial magnetic stimulation in a hand muscle. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 89, 424-433.
- Weiller C, Chollet F, Friston KJ, Wise RJS, Frackowiak RSJ (1992) Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. *Annals of Neurology*, 31, 463-472.
- Weinberg, H., Cheyne, D., & Crisp, D. (1996). Electroencephalographic and magnetoencephalographic studies of motor function. In H.O. Lüders (Ed.), *Advances in Neurology, Vol.70: Supplementary Sensorimotor Area*. (pp. 193-205). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.
- Weinrich, M. & Wise, S.P. (1982). The premotor cortex of the monkey. *Journal of Neuroscience*, 2, 1329-1345.
- Weinstein, S., Vetter, R.J., Shapiro, G. & Sersen, E.A. (1969). The effects of brain damage on the phantom limb. *Cortex*, 5, 91-103.
- Weiss, S.A. & Fishman, S. (1963). Extended and telescoped phantom limbs in unilateral amputees. *Journal of Abnormal and Social Psychology*, 66, 489-497.
- Welker E, Soriano E, Van der Loos H (1989) Plasticity in the barrel cortex of the adult mouse: effects of peripheral deprivation on GAD-immunoreactivity. *Experimental Brain Research*, 74, 441-452.
- Werhahn, K., Fong, J.K.Y., Meyer, B.U., Priori, A., Rothwell, J.C., Day, B.L., & Thompson, P.D. (1994). The effect of magnetic coil orientation on the latency of surface EMG and single motor unit responses in the first dorsal

- interosseus muscle. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 93, 138-146.
- Wesolowski, J.A. & Lema, M.J. (1993). Phantom limb Pain. *Regional Anesthesia*, 18, 121-127.
- Wiedemuth-Catrinescu, U. (1996). *Untersuchung zur Reliabilität und Validität eines Interviews zu Phantompfindungen und Phantomschmerz*. (unveröffentlichte Diplomarbeit).
- Wiesendanger, M. (1981). Organization of secondary motor areas of cerebral cortex. In S.R.Geiger (Ed). *Handbook of Physiology* (pp. 1121-1147). Bethesda: American Physiological Society.
- Wilcox, G.L. (1991). Excitatory neurotransmitters and pain.
- Wilke, J.T. & Lansing, R.W. (1973). Variations in the motor potential with force exerted during voluntary arm movements in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 35, 259-265.
- Willis, W.D. & Westlund, K.N. (1997). Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 14, 2-31.
- Wise, S.P. & Mauritz, K.H. (1985). Set-related neuronal activity in the premotor cortex of rhesus monkeys: effects of changes in motor set. *Proceedings of the Royal Society London*, 223, 331-354.
- Witte, O.W., Buchkremer-Ratzmann, I., Schiene, T., Neumann-Haefelin, T., Hagemann, G., Kraemer, M., Zilles, K. & Freund, H.J. (1997). Lesion-induced network plasticity. *Trends in Neurosciences*, 20, 348.
- Woolf CJ; Thompson SW The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain*, 1991 Mar, 44:3, 293-9
- Woolf, C.J. (1983). Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*, 306, 696-688.
- Woolsey, C.N. (1958). Organization of somatic sensory and motor areas of the cerebral cortex. In H.F. Harlow & C.N. Woolsey (Hrsg.). *Biological and Biochemical Bases of Behavior* (S. 63-81). Wis. University of Wisconsin Press: Madison.
- Woolsey, C.N., Erickson, T.C., & Gilson, W.E. (1979). Localization in somatic sensory and motor areas of human cerebral cortex as determined by direct recording of evoked potentials and electrical stimulation. *Journal of Neurosurgery*, 51, 476-506.
- Wynn-Parry, C. & Witherington, R.H. (1984). Painful disorders of peripheral nerves. *Postgraduate Medical Journal*, 60, 869-875.
- Yang, T.T., Gallen, C., Schwartz, B., Bloom, F.E., Ramachandran, V.S. and Cobb, S. (1994). Sensory maps in the human brain. *Nature*, 368, 592-593.
- Yarnitsky, D., Barron, S.A. & Bental, E. (1988). Disappearance of phantom pain after focal brain infarction, *Pain*, 32, 285-287.
- Yoshimura, M. & Jessel, T.M. (1989). Primary afferent-evoked responses and slow potential generation in rat substantia gelatinosa neurones in vitro. *Journal of Neurophysiology*, 62, 96-108.
- Yousry, T.A., Schmid, U.D., Jassoy, A.G., Schmidt, D., Eisner, W.E., Reulen, H.J., Reiser, M.F., & Lissner, J. (1995). Topography of the cortical motor hand area: prospective study with functional MR imaging and direct motor mapping at surgery. *Radiology*, 195, 23-29.
- Zanette, G., Tinazzi, M., Bonato, C., di Summa, A., Manganotti, P., Polo, A. & Fiaschi, A. (1997). Reversible changes of

motor cortical outputs following immobilization of the upper limb. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 105, 269-279.

Zarzecki, P., Witte, S., Smits, E., Gordon, D.C., Kirchberger, P., & Rasmusson, D.D. (1993). Synaptic mechanisms of cortical representational plasticity: somatosensory and corticocortical EPSPs in reorganized raccoon SI cortex. *Journal of Neurophysiology*, 69, 1422-1433.

Ziemann, U., Corwell, B. & Cohen, L.G. (1998). Modulation of Plasticity in Human Motor Cortex after Forearm Ischemic Nerve Block. *Journal of Neuroscience*, 18, 1115-1123.

Zilles, K. and Rehkämper, G. (1993) *Funktionelle Neuroanatomie*. Springer: Berlin.

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|-----|
| ABBILDUNG 1 SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER FÜR DIE SCHMERZWEITERLEITUNG VERANTWORTLICHEN AUFSTEIGENDEN BAHNSYSTEME (AUS KANDEL, SCHWARTZ & JESSEL, 1991, S.391) | 18 |
| ABBILDUNG 2 DARSTELLUNG DER MOTORISCHEN KORTXAREALE (A) UND ABBILDUNG DER SOMATOTOPIE IN MI (B); (AUS KANDEL ET AL., 1991; S. | 53 |
| ABBILDUNG 3 PROJEKTIONEN DER MOTORISCHEN KORTXAREALE UNTEREINANDER UND IHRE VERBINDUNG ZU SUBKORTIKALEN STRUKTUREN (A) UND INTRAKORTIKALE PROJEKTIONEN ZWISCHEN MOTORISCHEN UND SOMATOSENSORISCHEN KORTIKALEN AREALEN (B); (KANDEL ET AL., 1991; S..... | 76 |
| ABBILDUNG 4 MEP-ROHSIGNAL VOM BIZEPS. DIE AMPLITUDENBESTIMMUNG ERFOLGTE IM EINGEZEICHNETEN ZEITFENSTER VON 15-45 MS | 130 |
| ABBILDUNG 5 BILATERAL ABGELEITETES MEP-ROHSIGNAL VOM GESICHTSMUSKEL (M.ZYGOMATICUS, M.DEPRESSOR LABII INFERIORIS). LINKS IST DAS SIGNAL KONTRALATERAL ZUR STIMULIERTEN HEMISPHERE ABGEBILDET. IM RECHTEN DIAGRAMM WIRD DAS AUSMAß DER BILATERALEN AKTIVIERUNG DER GESICHT | 131 |
| ABBILDUNG 6 MUSKELREPRÄSENTATION DES DEPRESSOR LABII INFERIORIS (DLI) UND DES M. BICEPS BRACHII (BB) BEI EINEM AMPUTIERTEN MIT (A) UND EINEM AMPUTIERTEN OHNE PHANTOMSCHMERZ (B); CADWELL-STIMULATION | 150 |
| ABBILDUNG 7 ÜBERLAGERUNG DER SEPs, MEPS UND MRI BEI DREI PATIENTEN MIT PHANTOMSCHMERZ (PLP) UND DREI PATIENTEN OHNE PHANTOMSCHMERZ (NP)..... | 154 |
| ABBILDUNG 8 ÜBERLAGERUNG DER SEPs, MEPS UND MRT BEI EINEM PATIENTEN MIT PHANTOMSCHMERZ (CADWELL-STIMULATOR)..... | 155 |
| ABBILDUNG 9 ZEIGT DIE GEPLOTTETEN ÜBER DIE TRIALS GEMITTELTEN bIKP, DIE IN DIE WEITERE ANALYSE EINBEZOGEN WURDEN (BESTIMMUNG DER POTENTIALSTÄRKEN (RMS-WERTE) UND LOKALISATION DER ELEKTRISCHEN AKTIVIERUNG). | 181 |
| ABBILDUNG 10 ANWENDUNG DER CITY-BLOCK-DISTANZ ALS INDIKATOR FÜR DIE BERECHNUNG DER KORTIKALEN REORGANISATION DER FUBREPRÄSENTATION | 183 |
| ABBILDUNG 11 PCA FÜR DIE ERKLÄRUNG DER BIPHASISCHEN KOMPONENTENSTRUKTUR | 186 |
| ABBILDUNG 12 TOPOGRAPHISCHE POTENTIALCHARAKTERISTIK DER ERSTEN (A) UND ZWEITEN (B) KOMPONENTE DES bIKP (GESTRICHELTE LINIE = NEGATIVIERUNG, AUSGEZOGENE LINIE = POSITIVIERUNG) | 186 |
| ABBILDUNG 13 ÜBERLAGERUNG VON bIKP UND MRT BEI 6 DER UNTERSUCHTEN PATIENTEN. | 190 |
| ABBILDUNG 14 ÜBERLAGERUNG VON bIKP UND MRT BEI DEN ÜBRIGEN 4 UNTERSUCHTEN PATIENTEN. | 191 |
| ABBILDUNG 15 MITTLERE QUELLENLOKALISATIONEN FÜR AMPUTIERTE MIT UND OHNE PHANTOMSCHMERZ | 193 |
| ABBILDUNG 16 P3-AMPLITUDEN AUF SELTENE REIZE (BLAUE LINIE: PATIENTEN OHNE PHANTOMSCHMERZ; ROSA LINIE: PATIENTEN MIT PHANTOMSCHMERZ)..... | 196 |
| ABBILDUNG 17 P3-AMPLITUDEN AUF HÄUFIGE REIZE (BLAUE LINIE: PATIENTEN OHNE PHANTOMSCHMERZ; ROSA LINIE: PATIENTEN MIT PHANTOMSCHMERZ)..... | 197 |

TABELLENVERZEICHNIS

| | |
|---|-----|
| TABELLE 6.1.1 DEMOGRAPHISCHE UND KLINISCHE INFORMATIONEN ZUR STICHPROBE | 120 |
| TABELLE 6.1.2 MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN FÜR DIE DEMOGRAPHISCHEN UND KLINISCHEN DATEN DER AMPUTierten MIT UND OHNE PHANTOMSCHMERZ | 121 |
| TABELLE 6.1.3 MOTORSCHWELLEN IM GRUPPENVERGLEICH (DANTEC-STIMULATION) | 135 |
| TABELLE 6.1.4 MOTORSCHWELLEN IM SEITENVERGLEICH (T-TEST FÜR VERBUNDENE STICHPROBEN) | 135 |
| TABELLE 6.1.5 MOTORSCHWELLEN (CADWELL-STIMULATOR)..... | 136 |
| TABELLE 6.1.6 MEP-AMPLITUDEN IM GRUPPENVERGLEICH (DANTEC-STIMULATION)..... | 137 |
| TABELLE 6.1.7 MEP-AMPLITUDEN IM SEITENVERGLEICH (T-TEST FÜR VERBUNDENE STICHPROBEN) | 138 |
| TABELLE 6.1.8 MEP-AMPLITUDEN (CADWELL-STIMULATION)..... | 139 |
| TABELLE 6.1.9 GRÖßENUNTERSCHIED DER BIZEPSREPRÄSENTATION IM GRUPPENVERGLEICH (DANTEC- STIMULATION)..... | 141 |
| TABELLE 6.1.10 ANZAHL DER AKTIVEN POSITIONEN (CADWELL-STIMULATION) | 141 |
| TABELLE 6.1.11 COG FÜR DIE BIZEPSREPRÄSENTATION IM GRUPPENVERGLEICH (DANTEC-STIMULATION) | 143 |
| TABELLE 6.1.12 COG IM SEITENVERGLEICH (T-TEST FÜR VERBUNDENE STICHPROBEN) | 143 |
| TABELLE 6.1.13 COG FÜR DIE REPRÄSENTATION DES BIZEPS UND DES ZYGOMATICUS (CADWELL- STIMULATION)..... | 144 |
| TABELLE 6.1.14 LATERAL-MEDIALER ABSTAND DER OKP DES BIZEPS IM GRUPPENVERGLEICH (DANTEC- STIMULATION)..... | 144 |
| TABELLE 6.1.15 LATERAL-MEDIALE DISTANZ DER OKP IM SEITENVERGLEICH (T-TEST FÜR VERBUNDENE STICHPROBEN)..... | 145 |
| TABELLE 6.1.16 LATERALE UND MEDIALE GRENZE DER MUSKELREPRÄSENTATIONEN IM GRUPPENVERGLEICH (DANTEC-STIMULATION) | 146 |
| TABELLE 6.1.17 LATERALE UND MEDIALE GRENZE DER BIZEPSREPRÄSENTATION IM SEITENVERGLEICH (T- TEST FÜR VERBUNDENE STICHPROBEN) | 147 |
| TABELLE 6.1.18 LATERALE UND MEDIALE GRENZE DER MUSKELREPRÄSENTATIONEN DES BIZEPS UND DES ZYGOMATICUS (CADWELL-STIMULATION) | 148 |
| TABELLE 6.1.19 VERGLEICH DER SOMATOSENSORISCHEN UND MOTORISCHEN REPRÄSENTATIONEN..... | 151 |
| TABELLE 6.1.20 KORRELATIONSKOEFFIZIENTEN ZWISCHEN DER SOMATOSENSORISCHEN REORGANISATION UND DER MOTORISCHEN REORGANISATION (SPEARMANSCHER RANGKORRELATION)..... | 152 |
| TABELLE 6.1.21 KORRELATIONSKOEFFIZIENTEN ZWISCHEN PHANTOMSCHMERZ UND DER SOMATOSENSORISCHEN REORGANISATION UND DER MOTORISCHEN REORGANISATION (SPEARMANSCHER RANGKORRELATION) | 156 |
| TABELLE 6.1.22 VERGLEICH DER AMPUTierten MIT UND OHNE PROTHESE..... | 158 |
| TABELLE 6.1.23 KORRELATIONSKOEFFIZIENTEN ZWISCHEN SOMATOSENSORISCHER UND MOTORISCHER REORGANISATION UND DEM GEWICHTETEN TÄGLICHEN PROTHESEGEBRAUCH UND DEM AUSMAß DER FUNKTIONSÜBERNAHME DURCH DEN INTAKTEN ARM (SPEARMANSCHER RANGKORRELATION) | 158 |
| TABELLE 6.1.24 VERGLEICH DER AMPUTierten MIT UND OHNE TELESKOPPHÄNOMEN | 160 |
| TABELLE 6.1.25 KORRELATIONSKOEFFIZIENTEN ZWISCHEN DER STÄRKE DES TELESKOPPHÄNOMENS UND DEM PHANTOMSCHMERZ, DER SOMATOSENSORISCHEN REORGANISATION SOWIE DER MOTORISCHEN REORGANISATION (SPEARMANSCHER RANGKORRELATION) | 162 |
| TABELLE 6.1.26 VERGLEICH DER AMPUTierten MIT UND OHNE STUMPFSCHEMERZ | 163 |
| TABELLE 6.1.27 KORRELATIONSKOEFFIZIENTEN ZWISCHEN STUMPFSCHEMERZ UND DER SOMATOSENSORISCHEN REORGANISATION UND DER MOTORISCHEN REORGANISATION SOWIE DEM PHANTOMSCHMERZ (SPEARMANSCHER RANGKORRELATION) | 164 |
| TABELLE 6.2.1 DEMOGRAPHISCHE UND KLINISCHE DATEN DER AMPUTierten MIT UND OHNE PHANTOMSCHMERZ | 174 |
| TABELLE 6.2.2 DEMOGRAPHISCHE UND KLINISCHE DATEN DER AMPUTierten MIT UND OHNE PHANTOMSCHMERZ | 176 |
| TABELLE 6.2.3 ROOT MEAN SQUARES (RMS) UND LATENZEN DER BIKP..... | 187 |
| TABELLE 6.2.4 LOKALISATIONEN DER MOTORISCHEN AKTIVITÄT BEI AMPUTierten MIT UND OHNE PHANTOMSCHMERZEN | 189 |
| TABELLE 6.2.5 P3-AMPLITUDEN IM VISUELLEN ODDBALL-PARADIGMA BEI AMPUTierten MIT UND OHNE PHANTOMSCHMERZEN | 195 |
| TABELLE 6.2.6 P3-AMPLITUDEN IM VERGLEICH AUF SELTENE UND HÄUFIGE REIZE (T-TEST FÜR VERBUNDENE STICHPROBEN)..... | 197 |
| TABELLE 6.2.7 KORRELATIONSKOEFFIZIENTEN ZWISCHEN PHANTOMSCHMERZ UND MOTORISCHER REORGANISATION SOWIE ERHÖHUNG DER P3-AMPLITUDEN (SPEARMANSCHER RANGKORRELATION).... | 198 |
| TABELLE 6.2.8 VERGLEICH DER AMPUTierten MIT UND OHNE PROTHESE..... | 200 |

| | |
|---|-----|
| TABELLE 6.2.9 KORRELATIONSKOEFFIZIENTEN ZWISCHEN DEM GEWICHTETEN TÄGLICHEN PROTHESEGEBRAUCH UND MOTORISCHER REORGANISATION SOWIE DEM PHANTOMSCHMERZ (SPEARMANSCHER RANGKORRELATION) | 201 |
| TABELLE 6.2.10 VERGLEICH DER AMPUTIERTEN MIT UND OHNE TELESKOPPHÄNOMEN | 202 |
| TABELLE 6.2.11 KORRELATIONSKOEFFIZIENTEN ZWISCHEN DER STÄRKE DES TELESKOPPHÄNOMENS UND DEM PHANTOMSCHMERZ SOWIE DER MOTORISCHEN REORGANISATION (SPEARMANSCHER RANGKORRELATION) | 203 |
| TABELLE 6.2.12 VERGLEICH DER AMPUTIERTEN MIT UND OHNE PRÄAMPUTATIVEN SCHMERZ | 204 |
| TABELLE 6.2.13 KORRELATIONSKOEFFIZIENTEN ZWISCHEN DEM PRÄAMPUTATIVEN SCHMERZ UND DEM PHANTOMSCHMERZ (SPEARMANSCHER RANGKORRELATION) | 204 |

VERZEICHNIS DES ANHANGS

- Anhang 1: Interview zu Phantomempfindungen und Phantomschmerz (Version für Armamputierte)
- Anhang 2: Fragebogen zum Phantomschmerz und Stumpfschmerz
- Anhang 3: Fragebogen zum Stumpf- und Prothesengebrauch
- Anhang 4: Edinburgh Handedness Inventory
- Anhang 5: Itemkennwerte und Cronbach Alpha für den Prothesefragebogen
- Anhang 6: Instruktion für die Studie I
- Anhang 7: Instruktion für die Studie II
- Anhang 8: EEG-Ableitpositionen für die Studie II
- Anhang 9: EMG-Ableitpositionen für die Studie II
- Anhang 10: Anpassungsgüte (Goodness of fit) der Dipollokalisierungen
- Anhang 11: Ergebnisse der ANOVA mit Meßwiederholungen für die TMS- Studie
- Anhang 12: Ergebnisse der ANOVA mit Meßwiederholungen für die P3

Interview zu Phantomempfindungen und Phantomschmerz

(Version für Armamputierte)

Datum: _____

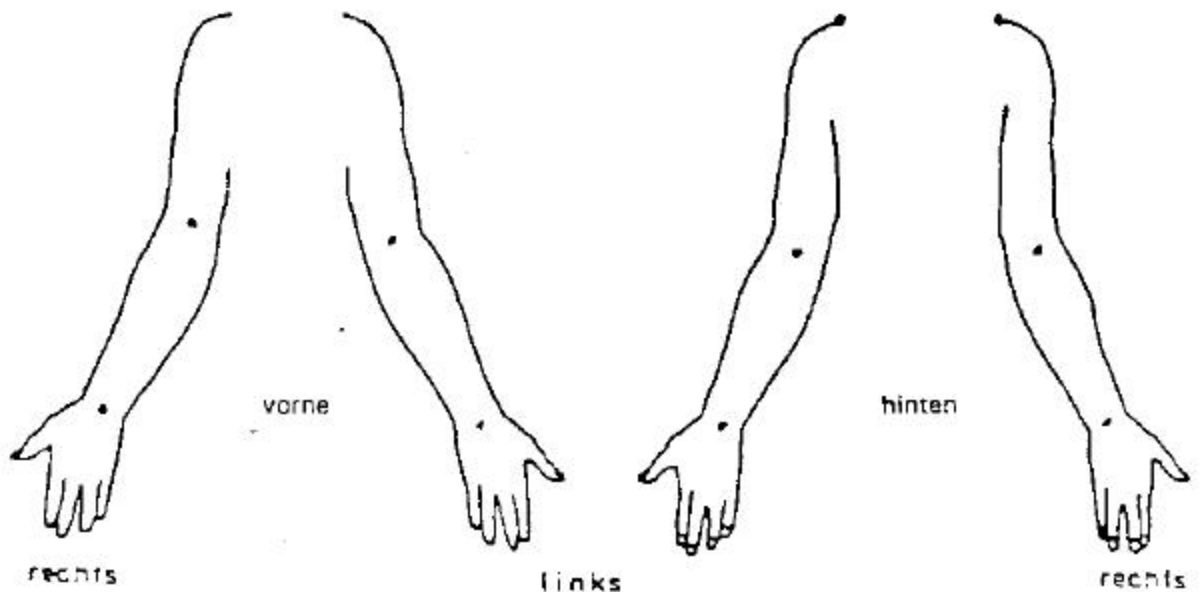
Code: _____

1. Wo erfolgte die Amputation?

(Bitte aufzeichnen und genaue cm-Angabe zu einem Referenzpunkt machen)

Länge des Stumpfes₁ _____

Länge des intakten Arms₂ _____



2. Wann wurde bei dem Patienten die Amputation vorgenommen? 3.
_____ (Monat/Jahr)

3. War die Amputation unfall- oder krankheitsbedingt notwendig? 4.

4. Hatte der Patient vor der Amputation Schmerzen? 5.

0 Ja 0 Nein (weiter Frage 9)

Wenn ja, wie lange vorher? 6.

| | |
|---|----------------------------|
| 1 | einige Tage vorher |
| 2 | 1 Woche vorher |
| 3 | 1 Monat vorher |
| 4 | länger als 1 Monat vorher |
| 5 | länger als 6 Monate vorher |

5. Wo waren die Schmerzen? 7.

| | |
|---|-------------------------|
| 1 | am gesamten Glied |
| 2 | am oberen Teil |
| 3 | am unteren Teil |
| 4 | an anderer Körperstelle |

(Ort angeben) _____

6. Wie stark waren die Schmerzen vor der Operation? 8.

|_____|

keine

unerträglich

7. Wie würde der Patient die Schmerzen vor der Amputation beschreiben?

Bitte Zutreffendes umkreisen

| | Trifft genau zu | Trifft weit- gehend zu | Trifft wenig zu | Trifft nicht zu |
|---|-----------------------|------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| (1) Ich empfand die Schmerzen als quälend ₉ . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (2) Ich empfand die Schmerzen als grausam ₁₀ . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (3) Ich empfand die Schmerzen als erschöpfend ₁₁ . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (4) Ich empfand die Schmerzen als heftig ₁₂ . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (5) Ich empfand die Schmerzen als mörderisch ₁₃ . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (6) Ich empfand die Schmerzen als elend ₁₄ . | | | | |
| (7) Ich empfand die Schmerzen als schauerhaft ₁₅ . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (8) Ich empfand die Schmerzen als scheußlich ₁₆ . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (9) Ich empfand die Schmerzen als schwer ₁₇ . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (10) Ich empfand die Schmerzen als entnervend ₁₈ . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (11) Ich empfand die Schmerzen als marternd ₁₉ . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (12) Ich empfand die Schmerzen als furchtbar ₂₀ . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (13) Ich empfand die Schmerzen als unerträglich ₂₁ . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (14) Ich empfand die Schmerzen als lähmend ₂₂ . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (15) Ich empfand die Schmerzen als schneidend ₂₃ . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (16) Ich empfand die Schmerzen als klopfend ₂₄ . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (17) Ich empfand die Schmerzen als brennend ₂₅ . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (18) Ich empfand die Schmerzen als reißend ₂₆ . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (19) Ich empfand die Schmerzen als pochend ₂₇ . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (20) Ich empfand die Schmerzen als glühend ₂₈ . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (21) Ich empfand die Schmerzen als stechend ₂₉ . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (22) Ich empfand die Schmerzen als hämmernd ₃₀ . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (23) Ich empfand die Schmerzen als heiß ₃₁ . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (24) Ich empfand die Schmerzen als durchstoßend ₃₂ . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (25) _____ ₃₃ . | 3 | 2 | 1 | 0 |

8. Wie oft litt der Patient vor der Amputation an diesen Schmerzen? ^{34.}

1. seltener als 1 x pro Monat
2. 1 x pro Monat
3. alle 2 Wochen
4. 1 x pro Woche
5. mehrmals in der Woche
6. 1 x am Tag
7. mehrmals am Tag
8. ständig

9. Hatte der Patient nach der Amputation nicht schmerzhaft Phantomempfindungen? ^{35.}
(Empfindungen im nicht mehr vorhandenen Glied, z.B. Hand, Daumen)

0 Ja 0 Nein (*weiter Frage 20*)

Wenn ja, wie oft traten die Phantomempfindungen auf? ^{36.}

1. seltener als 1 x pro Monat
2. 1 x pro Monat
3. alle 2 Wochen
4. 1 x pro Woche
5. mehrmals in der Woche
6. 1 x am Tag
7. mehrmals am Tag
8. ständig

Wie würde der Patient diese beschreiben?

| | Intensität | Häufigkeit |
|---|------------------------|---------------------------|
| | 0..1..2..3 | 0..1..2..3..4..5..6..7..8 |
| | keine extrem | nie ständig |
| (1) Ich fühlte eine bestimmte Stellung des amputierten Gliedes | _____ ^{37. 1} | _____ ^{37. 2} |

| | | |
|--|-----------------------|-----------------------|
| (2) Ich fühlte seine Länge | _____38. ¹ | _____38. ² |
| (3) Ich fühlte seinen Umfang | _____39. ¹ | _____39. ² |
| (4) Ich fühlte gewollte Bewegungen des amputierten Gliedes | _____40. ¹ | _____40. ² |
| (5) Ich fühlte spontane, ungewollte Bewegungen | _____41. ¹ | _____41. ² |
| (6) Ich fühlte zusammengehörende Bewegungen des amputierten Gliedes mit der noch vorhandenen Extremität | _____42. ¹ | _____42. ² |
| (7) Ich fühlte eine Berührung | _____43. ¹ | _____43. ² |
| (8) Ich fühlte Wärme/Hitze | _____44. ¹ | _____44. ² |
| (9) Ich fühlte Kälte | _____45. ¹ | _____45. ² |
| (10) Ich fühlte Druck | _____46. ¹ | _____46. ² |
| (11) Ich fühlte Jucken | _____47. ¹ | _____47. ² |
| (12) Ich fühlte Kribbeln | _____48. ¹ | _____48. ² |
| (13) Ich fühlte Kitzeln | _____49. ¹ | _____49. ² |
| (14) _____ | _____50. ¹ | _____50. ² |

10. Wie stark waren die Phantomempfindung im Durchschnitt? _{51.}

keine extrem stark

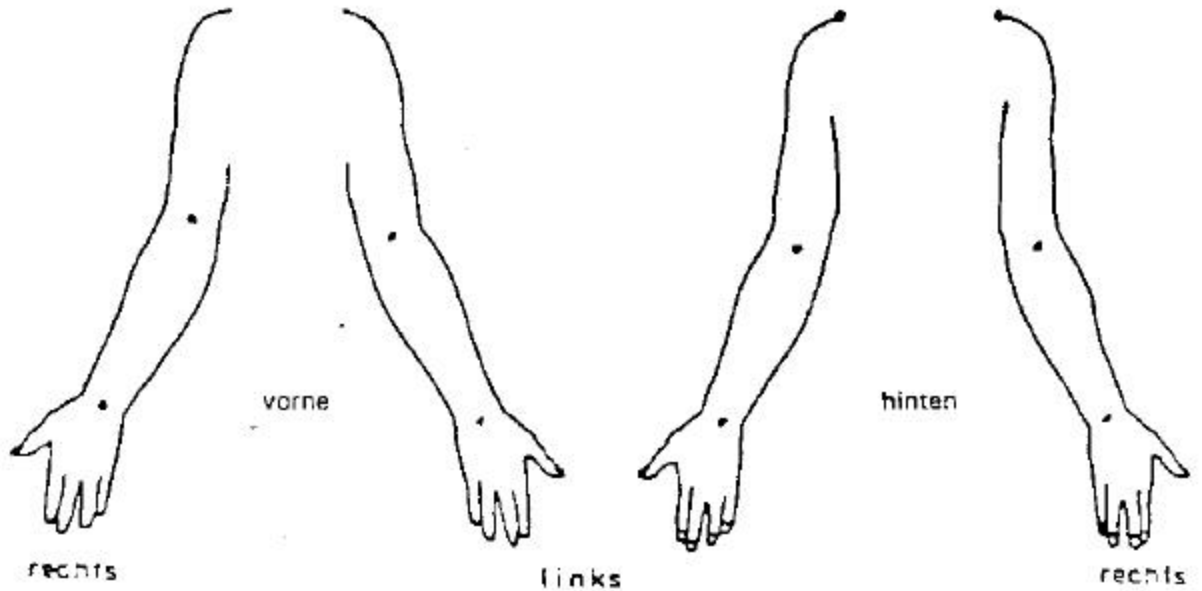
11. Wie stark war die geringste Phantomempfindung, die der Patient je hatte? _{52.}

keine extrem stark

12. Wie stark war die stärkste Phantomempfindung, die der Patient je hatte? _{53.}

keine extrem stark

13. Wo würde der Patient diese Phantomempfindungen lokalisieren?
(Der Interviewer trägt hier die jeweilige Ziffer von Frage 9 in die Zeichnung ein)



14. Wann traten die Phantomempfindungen nach der Amputation zum ersten Mal auf?⁵⁴

15. Gab es eine Veränderung seit der Amputation (möglichst genau den Verlauf wiedergeben)?⁵⁵

16. Wurden diese Phantomempfindungen behandelt? _{56.}

0 Ja 0 Nein

17. Wenn ja, womit (Medikamente, Wärme, Massage, Reizstrom usw.)? _{57.}

18. Welche Strategien hat der Patient selbst eingesetzt, um die Phantomempfindungen zu lindern (z.B. Entspannung, Ruhigstellen, Bewegung o.ä.)? _{58.}

19. Gab es äußere Einflüsse, die seine Phantomempfindungen verschlimmerten (z.B. Ärger, Streß, Wetterwechsel usw.)? _{59.}

20. Hat der Patient jetzt nicht schmerzhaft Phantomempfindungen? _{60.}
(Empfindungen im nicht mehr vorhandenen Glied, z.B. Hand, Daumen)

0 Ja 0 Nein (*weiter Frage38*)

Wie oft treten die Phantomempfindungen auf ? _{61.}

1. seltener als 1 x pro Monat
2. 1 x pro Monat
3. alle 2 Wochen
4. 1 x pro Woche

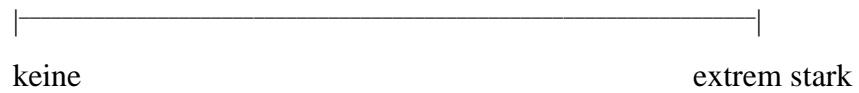
5. mehrmals in der Woche
6. 1 x am Tag
7. mehrmals am Tag
8. ständig

| Wie würde der Patient diese beschreiben? | Intensität 0..1..2..3 keine extrem | Häufigkeit 0..1..2..3..4..5..6..7..8 nie ständig |
|--|---|---|
| (1) Ich fühle eine bestimmte Stellung des amputierten Gliedes | _____62. ¹ | _____62. ² |
| (2) Ich fühle seine Länge | _____63. ¹ | _____63. ² |
| (3) Ich fühle seinen Umfang | _____64. ¹ | _____64. ² |
| (4) Ich fühle gewollte Bewegungen des amputierten Gliedes | _____65. ¹ | _____65. ² |
| (5) Ich fühle spontane, ungewollte Bewegungen | _____66. ¹ | _____66. ² |
| (6) Ich fühle zusammengehörende Bewegungen des amputierten Gliedes mit der noch vorhandenen Extremität | _____67. ¹ | _____67. ² |
| (7) Ich fühle eine Berührung | _____68. ¹ | _____68. ² |
| (8) Ich fühle Wärme/Hitze | _____69. ¹ | _____69. ² |
| (9) Ich fühle Kälte | _____70. ¹ | _____70. ² |
| (10) Ich fühle Druck | _____71. ¹ | _____71. ² |
| (11) Ich fühle Jucken | _____72. ¹ | _____72. ² |
| (12) Ich fühle Kribbeln | _____73. ¹ | _____73. ² |
| (13) Ich fühle Kitzeln | _____74. ¹ | _____74. ² |
| (14) _____ | _____75. ¹ | _____75. ² |

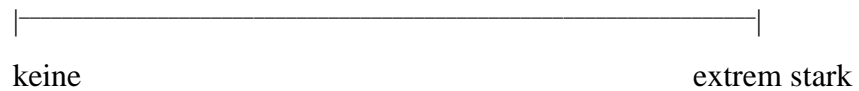
21. Wie stark sind jetzt die Phantomempfindungen im Durchschnitt? _{76.}



22. Wie stark ist jetzt die geringste Phantomempfindung des Patienten? _{77.}

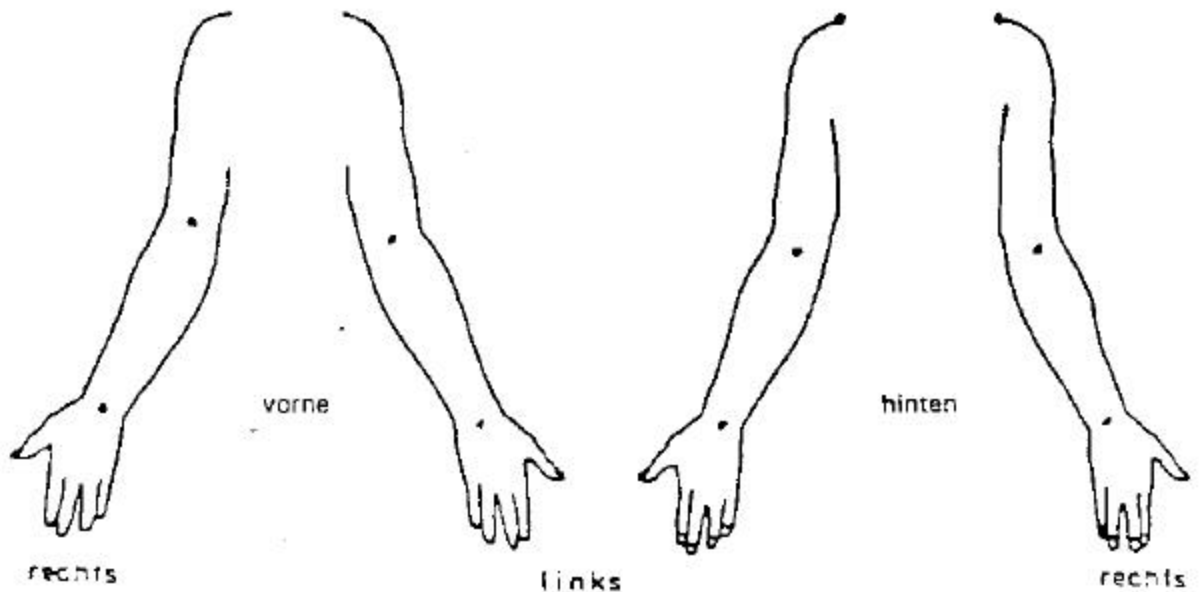


23. Wie stark ist jetzt die stärkste Phantomempfindung _{78.}



24. Wo würde der Patient diese Phantomempfindungen lokalisieren?

(Der Interviewer trägt hier die jeweilige Ziffer von Frage 20 in die Zeichnung ein)



25. Werden diese Phantomempfindungen jetzt behandelt? _{79.}

0 Ja 0 Nein

26. Wenn ja, womit (Medikamente, Wärme, Massage, Reizstrom usw.)? _{80.}

27. Welche Strategien setzt der Patient selbst ein, um die Phantomempfindungen zu lindern (z.B. Entspannung, Ruhigstellen, Bewegung o.ä.)? _{81.}

28. Gibt es äußere Einflüsse, die seine Phantomempfindungen verschlimmern (z.B. Ärger, Streß, Wetterwechsel usw.)? _{82.}

29. Wann hatte der Patient das letzte Mal diese Phantomempfindungen? ^{83.}

30. Hat der Patient nach der Amputation beobachtet, daß das amputierte Glied in seiner Vorstellung geschrumpft ist (z.B. Hand rückte in der Vorstellung zum Stumpf)?⁸⁴

0 geschrumpft 0 Nein (*weiter zu Frage 38*)

31. Wenn ja, wie stark ist dieses Gefühl ausgeprägt₈₅.

überhaupt nicht extrem stark

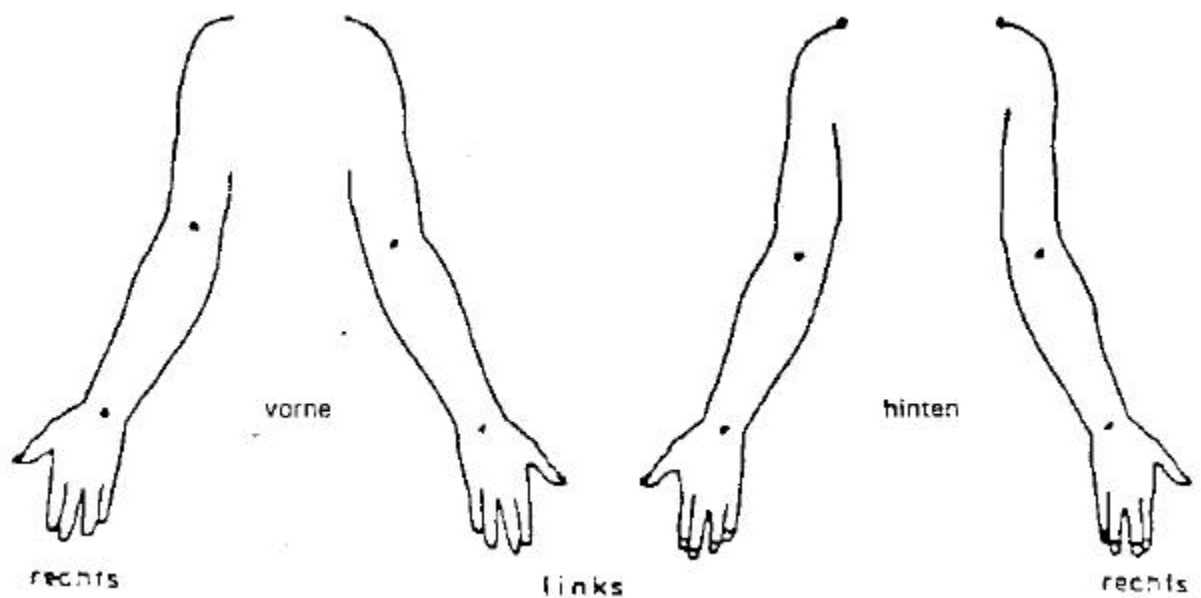
32. Wie häufig ist das Gefühl? 86.

1. seltener als 1 x pro Monat
2. 1 x pro Monat
3. alle 2 Wochen
4. 1 x pro Woche
5. mehrmals in der Woche
6. 1 x am Tag
7. mehrmals am Tag
8. ständig

33. Gefühl bitte genau beschreiben lassen₈₇.

34. Wie sieht diese Verkleinerung und das Hinrücken zum Stumpf genau aus?
(Patient soll das zeichnen, Länge des Teleskopgliedes in cm angeben)

Länge des Phantomgliedes in cm: 88. _____



35. Wann hatte der Patient zum ersten Mal diese Empfindungen?⁸⁹

36. Welche Veränderungen wurden über die Zeit beobachtet? _{90.}

37. Tritt das Gefühl jetzt auf? _{91.}

38. Hat der Patient nach der Amputation beobachtet, daß das amputierte Glied in seiner Vorstellung
gewachsen ist? _{92.}

0 gewachsen 0 Nein (*weiter zu Frage 45*)

39. Wenn ja, wie stark ist dieses Gefühl ausgeprägt₉₃.

überhaupt nicht extrem stark

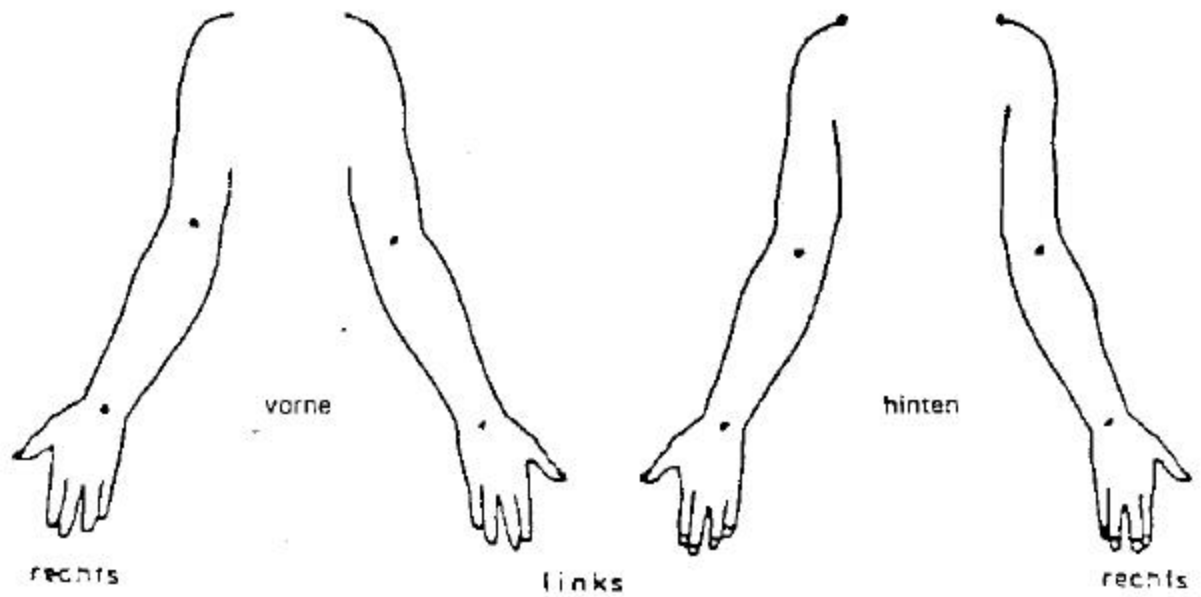
40. Wie häufig ist das Gefühl (*bitte ankreuzen*)?_{94.}

1. seltener als 1 x pro Monat
2. 1 x pro Monat
3. alle 2 Wochen
4. 1 x pro Woche
5. mehrmals in der Woche
6. 1 x am Tag
7. mehrmals am Tag
8. ständig

41. Gefühl bitte genau beschreiben lassen_{95.}

42. Wie sieht diese Verlängerung des Phantomgliedes genau aus?
(Patient soll das zeichnen, Länge des Teleskopgliedes in cm angeben)

Länge des Phantomgliedes: _{96.} _____ cm



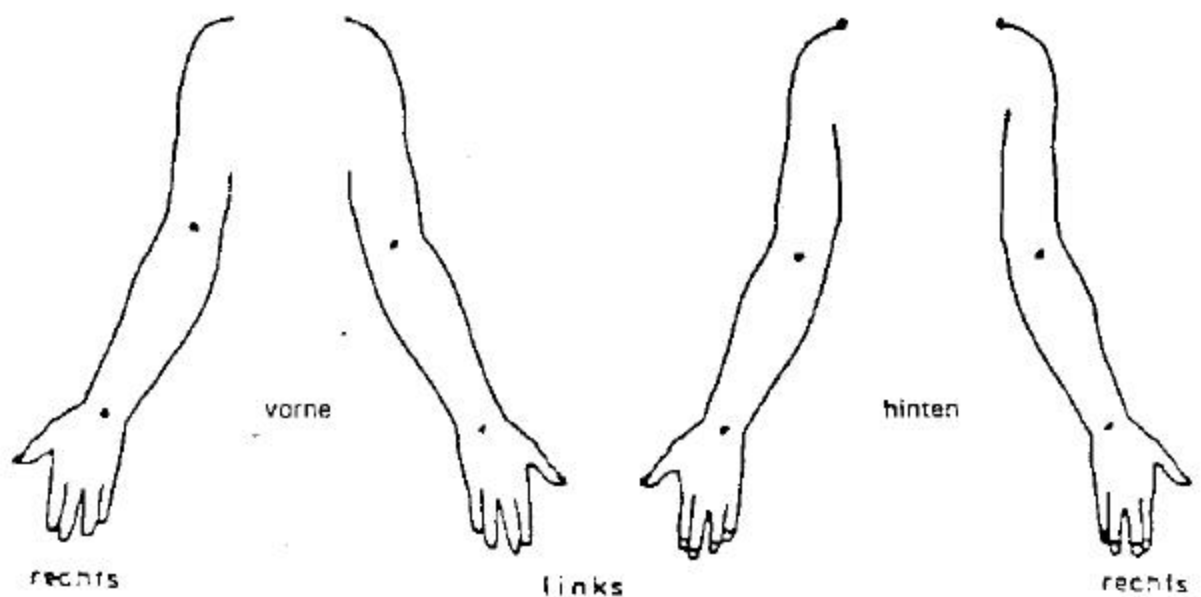
43. Wann hatte der Patient zum ersten Mal diese Empfindungen? _{97.}

44. Welche Veränderungen wurden über die Zeit beobachtet? _{98.}

45. Tritt das Gefühl jetzt auf? _{99.}

46. Hat der Patient das Gefühl, daß sich das amputierte Glied in einer bestimmten Position befindet? *(Patient soll das zeichnen, falls nötig mit Hilfe)* _{100.}

0 Ja 0 Nein



47. Welche Veränderungen in der Position wurden über die Zeit beobachtet? _{101.}

48. Welche Empfindungsänderungen sind dabei aufgetreten? _{102.}

49. Entspricht diese Position der Stellung des Armes während der Amputation bzw. des Unfalls? _{103.}

50. Hatte der Patient nach der Amputation Phantomschmerzen? _{104.}
(d.h. Schmerzen im nicht mehr vorhandenen Glied)

0 Ja 0 Nein (*weiter Frage 63*)

| Bitte Zutreffendes umkreisen | Trifft genau zu | Trifft weit- gehend zu | Trifft wenig zu | Trifft nicht zu |
|---|-----------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------|
| (1) Ich empfand die Schmerzen als quälend _{105.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (2) Ich empfand die Schmerzen als grausam _{106.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (3) Ich empfand die Schmerzen als erschöpfend _{107.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (4) Ich empfand die Schmerzen als heftig _{108.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (5) Ich empfand die Schmerzen als mörderisch _{109.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (6) Ich empfand die Schmerzen als elend _{110.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (7) Ich empfand die Schmerzen als schauderhaft _{111.} | | | | |
| (8) Ich empfand die Schmerzen als scheußlich _{112.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (9) Ich empfand die Schmerzen als schwer _{113.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (10) Ich empfand die Schmerzen als entnervend _{114.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (11) Ich empfand die Schmerzen als marternd _{115.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (12) Ich empfand die Schmerzen als furchtbar _{116.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (13) Ich empfand die Schmerzen als unerträglich _{117.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (14) Ich empfand die Schmerzen als lähmend _{118.} | 3 | 2 | 1 | 0 |

| | | | | |
|--|---|---|---|---|
| (15) Ich empfand die Schmerzen als schneidend _{119.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (16) Ich empfand die Schmerzen als klopfend _{120.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (17) Ich empfand die Schmerzen als brennend _{121.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (18) Ich empfand die Schmerzen als reißend _{122.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (19) Ich empfand die Schmerzen als pochend _{123.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (20) Ich empfand die Schmerzen als glühend _{124.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (21) Ich empfand die Schmerzen als stechend _{125.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (22) Ich empfand die Schmerzen als hämmernd _{126.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (23) Ich empfand die Schmerzen als heiß _{127.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (24) Ich empfand die Schmerzen als durchstoßend _{128.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (25) Ich empfand die Schmerzen als das Glied hinauf/hinunterkriechend _{129.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (26) Ich empfand die Schmerzen als verkrampft _{130.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (27) Mein Glied hatte eine unnatürliche Haltung und verursachte Schmerz _{131.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (28) Ich empfand die Schmerzen als genauso wie vor der Amputation _{132.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (29) _____ _{133.} | 3 | 2 | 1 | 0 |

51. Wie intensiv waren die Phantomschmerzen im Durchschnitt nach der Amputation? _{134.}

|-----|
 keine unerträglich

52. Wie intensiv waren die schwächsten Phantomschmerzen nach der Amputation? _{135.}

|-----|
 keine unerträglich

53. Wie intensiv waren die stärksten Phantomschmerzen nach der Amputation? _{136.}

|-----|
 keine unerträglich

54. Wie intensiv war der stärkste Schmerz, den Sie je hatten (unabhängig vom Phantomschmerz)? ¹³⁷.

keiner unerträglich

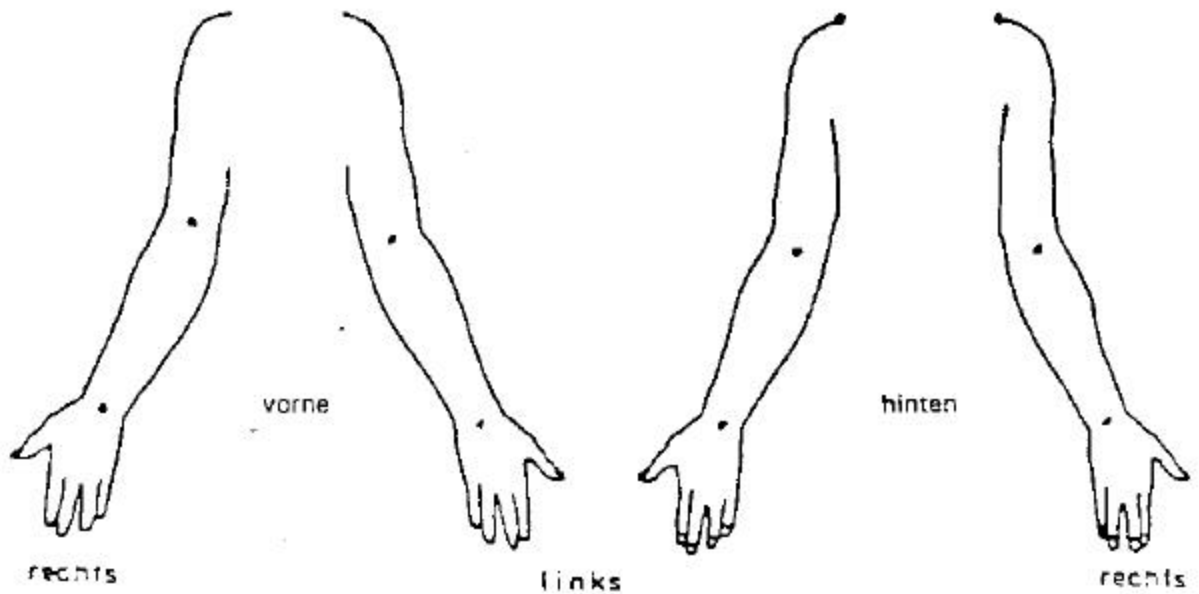
Welche Art von Schmerz war das? 138. _____

55. Wie oft litt der Patient an Phantomschmerzen nach der Operation?₁₃₉.
(Bitte Zutreffendes umkreisen)

0. nie
1. seltener als 1 x pro Monat
2. 1 x pro Monat
3. alle 2 Wochen
4. 1 x pro Woche
5. mehrmals in der Woche
6. 1 x am Tag
7. mehrmals am Tag
8. ständig

56. Wo würde der Patient diese Phantomschmerzen lokalisieren?

(Der Interviewer trägt hier die jeweilige Ziffer von Frage 50 in die Zeichnung ein, falls unterschiedliche Schmerzen in unterschiedlichen Stellen auftreten, sonst nur anzeichnen)



57. Wann traten sie nach der Amputation zum ersten Mal auf? ^{140.}

58. Gab es eine Veränderung seit der Amputation (möglichst genau den Verlauf wiedergeben) ^{141.}

59. Wie lange dauerten die Schmerzen jeweils an (Sekunden, Stunden, Tage, Monate)? ^{142.}

60. Wurden diese Phantomschmerzen behandelt? ^{143.}

0 Ja 0 Nein

61. Wenn ja, womit (Medikamente, Wärme, Massage, Reizstrom usw.)? ^{144.}

62. Welche Strategien hat der Patient selbst eingesetzt, um die Phantomschmerzen zu lindern (z.B. Entspannung, Ruhigstellen, Bewegung o.ä.)? ^{145.}

63. Gab es äußere Einflüsse, die seine Phantomschmerzen verschlimmerten (z.B. Ärger, Streß, Wetterwechsel usw.)? ^{146.}

64. Hat der Patient jetzt Phantomschmerzen
(d.h. Schmerzen im nicht mehr vorhandenen Glied)? ^{147.}

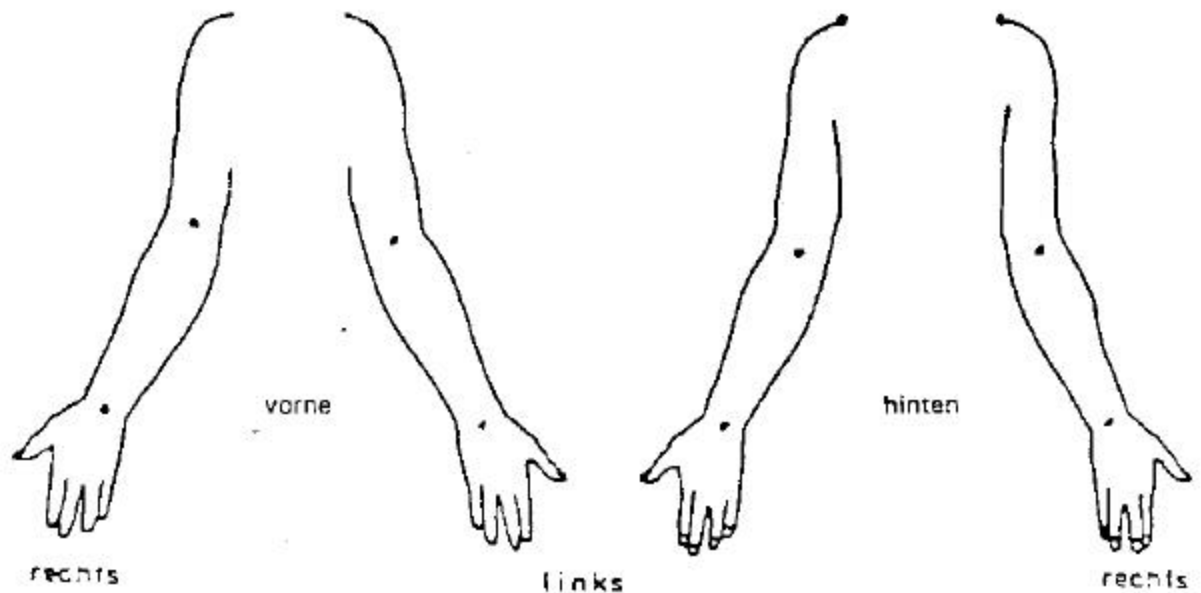
0 Ja 0 Nein (*weiter Frage 76*)

| Bitte Zutreffendes umkreisen | Trifft genau zu | Trifft weit- gehend zu | Trifft wenig zu | Trifft nicht zu |
|---|-----------------------|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| (1) Ich empfand die Schmerzen als quälend _{148.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (2) Ich empfand die Schmerzen als grausam _{149.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (3) Ich empfand die Schmerzen als erschöpfend _{150.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (4) Ich empfand die Schmerzen als heftig _{151.} | | | | |
| (5) Ich empfand die Schmerzen als mörderisch _{152.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (6) Ich empfand die Schmerzen als elend _{153.} | | | | |
| (7) Ich empfand die Schmerzen als schauerhaft _{154.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (8) Ich empfand die Schmerzen als scheußlich _{155.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (9) Ich empfand die Schmerzen als schwer _{156.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (10) Ich empfand die Schmerzen als entnervend _{157.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (11) Ich empfand die Schmerzen als marternd _{158.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (12) Ich empfand die Schmerzen als furchtbar _{159.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (13) Ich empfand die Schmerzen als unerträglich _{160.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (14) Ich empfand die Schmerzen als lähmend _{161.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (15) Ich empfand die Schmerzen als schneidend _{162.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (16) Ich empfand die Schmerzen als klopfend _{163.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (17) Ich empfand die Schmerzen als brennend _{164.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (18) Ich empfand die Schmerzen als reißend _{165.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (19) Ich empfand die Schmerzen als pochend _{166.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (20) Ich empfand die Schmerzen als glühend _{167.} | 3 | 2 | 1 | 0 |

4. 1 x pro Woche
5. mehrmals in der Woche
6. 1 x am Tag
7. mehrmals am Tag
8. ständig

69. Wo würde der Patient die Phantomschmerzen jetzt lokalisieren?

(Der Interviewer trägt hier die jeweilige Ziffer von Frage 64 in die Zeichnung ein, falls unterschiedliche Schmerzen in unterschiedlichen Stellen auftreten, sonst nur anzeichnen)



70. Wie lange dauern die Schmerzen jetzt jeweils an (Sekunden, Stunden, Tage, Monate)? ^{181.}

71. Werden diese Phantomschmerzen behandelt? ^{182.}

0 Ja 0 Nein

72. Wenn ja, womit (Medikamente, Wärme, Massage, Reizstrom usw.)? ^{183.}

73. Welche Strategien setzt der Patient selbst ein, um die Phantomschmerzen zu lindern (z.B. Entspannung, Ruhigstellen, Bewegung o.ä.) ^{184.}

74. Gibt es äußere Einflüsse, die seine Phantomschmerzen verschlimmern (z.B. Ärger, Streß, Wetterwechsel usw.)? ^{185.}

75. Wann hatte der Patient das letzte Mal Phantomschmerzen? ^{186.}

76. Hatte der Patient nach der Amputation nicht schmerzhaft Stumpfempfindungen? ^{187.}

0 Ja 0 Nein (*weiter Frage 87*)

Wenn ja, wie oft traten diese nicht schmerzhaft Stumpfempfindungen auf? ^{188.}

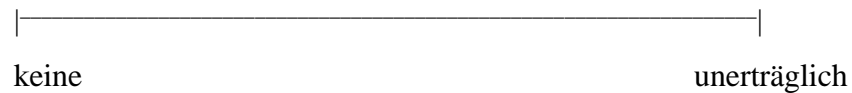
1. seltener als 1 x pro Monat
2. 1 x pro Monat
3. alle 2 Wochen
4. 1 x pro Woche

5. mehrmals in der Woche
6. 1 x am Tag
7. mehrmals am Tag
8. ständig

Wie würde der Patient diese beschreiben?

| | | Intensität | Häufigkeit |
|------|--|------------------------|------------------------|
| | | 0 1 2 3 | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 |
| | | keine extrem | nie ständig |
| (1) | Ich fühlte Druck | _____189. ¹ | _____189. ² |
| (2) | Ich fühlte Jucken | _____190. ¹ | _____190. ² |
| (3) | Ich fühlte Kribbeln | _____191. ¹ | _____191. ² |
| (4) | Ich fühlte Kitzeln | _____192. ¹ | _____192. ² |
| (5) | Ich fühlte spontane, ungewollte Bewegungen des Stumpfes | _____193. ¹ | _____193. ² |
| (6) | _____ | _____194. ¹ | _____194. ² |
| (7) | _____ | _____195. ¹ | _____195. ² |
| (8) | _____ | _____196. ¹ | _____196. ² |
| (9) | _____ | _____197. ¹ | _____197. ² |
| (10) | _____ | _____198. ¹ | _____198. ² |

77. Wie stark waren die Stumpfeempfindungen im Durchschnitt? ^{199.}



78. Wie stark war die geringste Stumpfeempfindung, die der Patient je hatte? ^{200.}

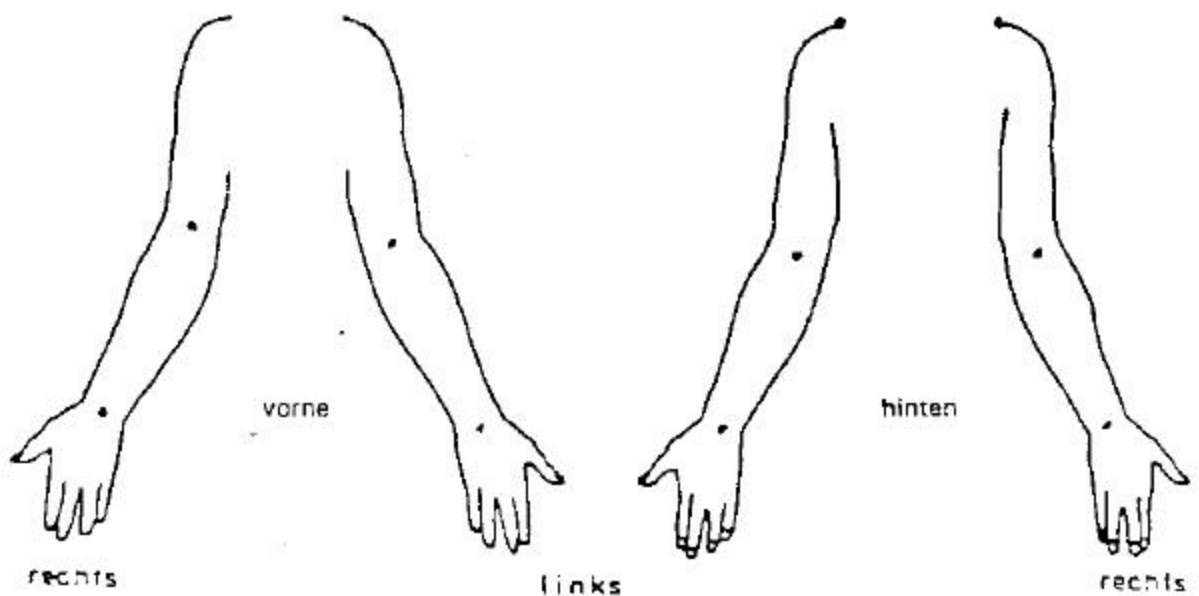


79. Wie stark war die stärkste Stumpfempfindung, die der Patient je hatte? ^{201.}



80. Wo würde der Patient diese Stumpfempfindungen lokalisieren?

(Der Interviewer trägt hier die jeweilige Ziffer von Frage 76 - falls unterschiedlich - in die Zeichnung ein)



81. Wann traten die Stumpfempfindungen nach der Amputation zum ersten Mal auf? ^{202.}

82. Gab es eine Veränderung seit der Amputation (möglichst genau den Verlauf wiedergeben)? ^{203.}

83. Wurden diese Stumpfempfindungen behandelt? ^{204.}

0 Ja 0 Nein

84. Wenn ja, womit (Medikamente, Wärme, Massage, Reizstrom usw.)? ^{205.}

85. Welche Strategien hat der Patient selbst eingesetzt, um die Stumpfempfindungen zu lindern (z.B. Entspannung, Ruhigstellen, Bewegung o.ä.)? ^{206.}

86. Gab es äußere Einflüsse, die seine Stumpfempfindungen verschlimmerten (z.B. Ärger, Streß, Wetterwechsel usw.)? ^{207.}

87. Hat der Patient jetzt nicht schmerzhaft Stumpfempfindungen? ^{208.}

0 Ja 0 Nein (*weiter Frage 97*)

Wenn ja, wie oft treten die Stumpfempfindungen auf? ^{209.}

1. seltener als 1 x pro Monat
2. 1 x pro Monat
3. alle 2 Wochen
4. 1 x pro Woche
5. mehrmals in der Woche
6. 1 x am Tag
7. mehrmals am Tag
8. ständig

Wie würde der Patient diese beschreiben?

| | Intensität | | Häufigkeit | |
|--|------------|------------------------|---------------------------|------------------------|
| | 0..1..2..3 | | 0..1..2..3..4..5..6..7..8 | |
| | keine | extrem | nie | ständig |
| (1) Ich fühle Druck | _____ | _____210. ¹ | _____ | _____210. ² |
| (2) Ich fühle Jucken | _____ | _____211. ¹ | _____ | _____211. ² |
| (3) Ich fühle Kribbeln | _____ | _____212. ¹ | _____ | _____212. ² |
| (4) Ich fühle Kitzeln | _____ | _____213. ¹ | _____ | _____213. ² |
| (5) Ich fühlte spontane, ungewollte Bewegungen des Stumpfes | _____ | _____214. ¹ | _____ | _____214. ² |
| (6) _____ | _____ | _____215. ¹ | _____ | _____215. ² |
| (7) _____ | _____ | _____216. ¹ | _____ | _____216. ² |

| | | | |
|------|-------|------------------------|------------------------|
| (8) | _____ | _____217. ¹ | _____217. ² |
| (9) | _____ | _____218. ¹ | _____218. ² |
| (10) | _____ | _____219. ¹ | _____219. ² |

88.. Wie stark sind jetzt die Stumpfempfindungen im Durchschnitt? _{220.}

| |
|---|
| _____ |
| keine unerträglich |

89. Wie stark ist jetzt die geringste Stumpfempfindung des Patienten? _{221.}

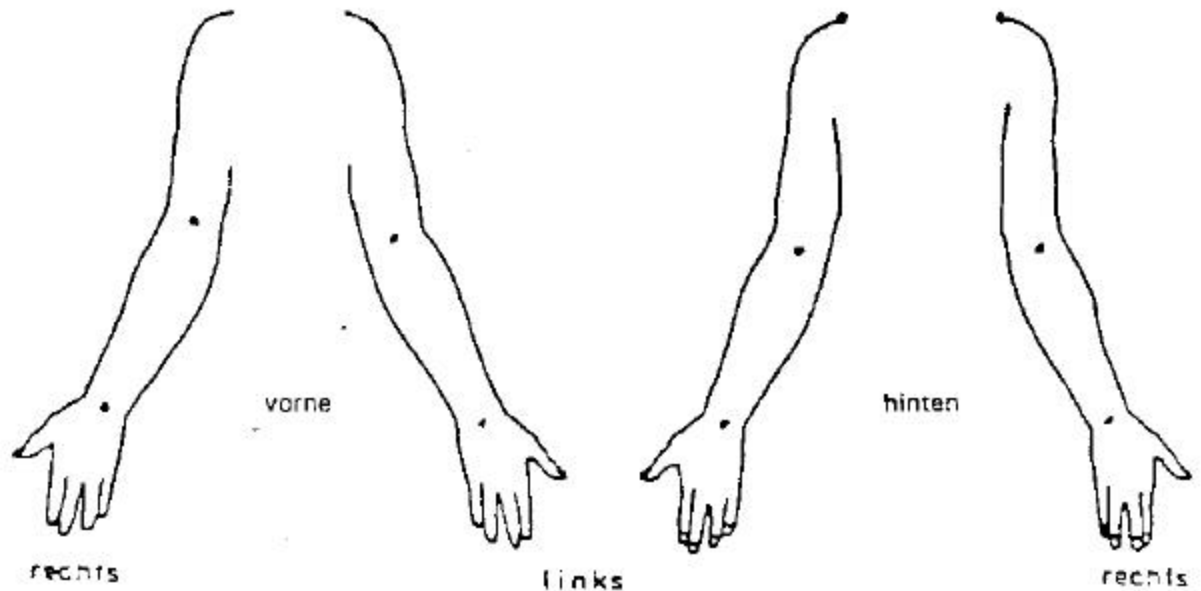
| |
|---|
| _____ |
| keine unerträglich |

90. Wie stark ist jetzt die stärkste Stumpfempfindung _{222.}

| |
|---|
| _____ |
| keine unerträglich |

91. Wo würde der Patient diese Stumpfempfindungen lokalisieren?

(Der Interviewer trägt hier die jeweilige Ziffer von Frage 87 - falls unterschiedlich - in die Zeichnung ein)



92. Werden diese Stumpfempfindungen jetzt behandelt? ^{223.}

0 Ja 0 Nein

93. Wenn ja, womit (Medikamente, Wärme, Massage, Reizstrom usw.)? ^{224.}

94. Welche Strategien setzt der Patient selbst ein, um die Stumpfempfindungen zu lindern (z.B. Entspannung, Ruhigstellen, Bewegung o.ä.)? ^{225.}

95. Gibt es äußere Einflüsse, die seine Stumpfeempfindungen verschlimmern (z.B. Ärger, Streß, Wetterwechsel usw.)? ²²⁶.

96. Wann hatte der Patient das letzte Mal Stumpfeempfindungen? ²²⁷.

97. Hatte der Patient nach der Amputation Stumpfschmerzen? ²²⁸.

0 Ja 0 Nein (*weiter Frage 110*)

| Bitte Zutreffendes umkreisen | Trifft genau zu | Trifft weit- gehend zu | Trifft wenig zu | Trifft nicht zu |
|--|-----------------------|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| (1) Ich empfand die Schmerzen als quälend ²²⁹ . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (2) Ich empfand die Schmerzen als grausam ²³⁰ . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (3) Ich empfand die Schmerzen als erschöpfend ²³¹ . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (4) Ich empfand die Schmerzen als heftig ²³² . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (5) Ich empfand die Schmerzen als mörderisch ²³³ . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (6) Ich empfand die Schmerzen als elend ²³⁴ . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (7) Ich empfand die Schmerzen als schauerhaft ²³⁵ . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (8) Ich empfand die Schmerzen als scheußlich ²³⁶ . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (9) Ich empfand die Schmerzen als schwer ²³⁷ . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (10) Ich empfand die Schmerzen als entnervend ²³⁸ . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (11) Ich empfand die Schmerzen als marternd ²³⁹ . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (12) Ich empfand die Schmerzen als furchtbar ²⁴⁰ . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (13) Ich empfand die Schmerzen als unerträglich ²⁴¹ . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (14) Ich empfand die Schmerzen als lähmend ²⁴² . | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (15) Ich empfand die Schmerzen als schneidend ²⁴³ . | 3 | 2 | 1 | 0 |

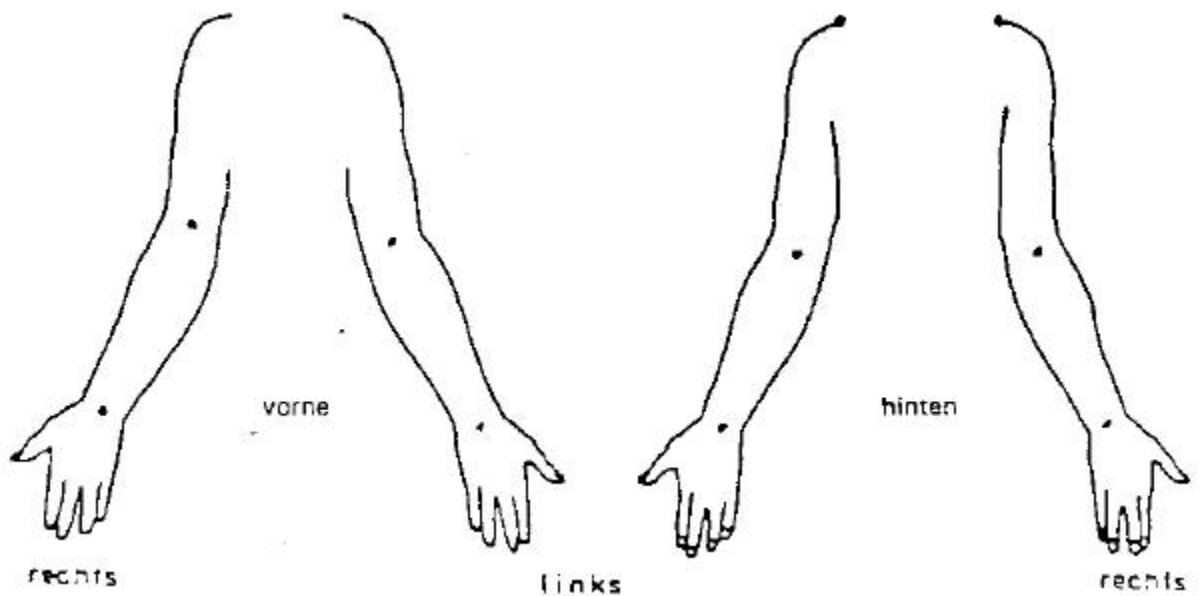
101. Wie oft litt der Patient nach der Amputation an Stumpfschmerzen

(Bitte Zutreffendes umkreisen)? _{260.}

1. seltener als 1 x pro Monat
2. 1 x pro Monat
3. alle 2 Wochen
4. 1 x pro Woche
5. mehrmals in der Woche
6. 1 x am Tag
7. mehrmals am Tag
8. ständig

102. Wo würde der Patient diese Stumpfschmerzen lokalisieren?

(Der Interviewer trägt hier die jeweilige Ziffer von Frage 97 in die Zeichnung ein, falls die Schmerzen unterschiedlich sind)



103. Wann traten sie nach der Amputation zum ersten Mal auf? ^{261.}

104. Gab es eine Veränderung seit der Amputation (möglichst genau den Verlauf wiedergeben) ^{262.}

105. Wie lange dauerten die Schmerzen jeweils an (Sekunden, Stunden, Tage, Monate)? ^{263.}

106. Wurden diese Stumpfschmerzen behandelt? _{264.}

0 Ja 0 Nein

107. Wenn ja, womit (Medikamente, Wärme, Massage, Reizstrom usw.)? _{265.}

108. Welche Strategien hat der Patient selbst eingesetzt, um die Stumpfschmerzen zu lindern

(z.B. Entspannung, Ruhigstellen, Bewegung o.ä.)? _{266.}

109. Gab es äußere Einflüsse, die seine Phantomschmerzen verschlimmern (z.B. Ärger, Streß, Wetterwechsel usw.)? _{267.}

110. Hat der Patient jetzt Stumpfschmerzen? _{268.}

0 Ja 0 Nein (*weiter Frage 122*)

| <i>Wenn ja, bitte Zutreffendes umkreisen</i> | trifft | trifft | trifft ein | trifft |
|---|-----------------------|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | genau zu | weitgehend zu | wenig zu | nicht zu |
| Bitte Zutreffendes umkreisen | Trifft genau zu | Trifft weit- gehend zu | Trifft wenig zu | Trifft nicht zu |
| (1) Ich empfand die Schmerzen als quälend _{269.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (2) Ich empfand die Schmerzen als grausam _{270.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (3) Ich empfand die Schmerzen als erschöpfend _{271.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (4) Ich empfand die Schmerzen als heftig _{272.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (5) Ich empfand die Schmerzen als mörderisch _{273.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (6) Ich empfand die Schmerzen als elend _{274.} | 3 | 2 | 1 | 0 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| (7) Ich empfand die Schmerzen als schauderhaft _{275.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (8) Ich empfand die Schmerzen als scheußlich _{276.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (9) Ich empfand die Schmerzen als schwer _{277.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (10) Ich empfand die Schmerzen als entnervend _{278.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (11) Ich empfand die Schmerzen als marternd _{279.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (12) Ich empfand die Schmerzen als furchtbar _{280.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (13) Ich empfand die Schmerzen als unerträglich _{281.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (14) Ich empfand die Schmerzen als lähmend _{282.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (15) Ich empfand die Schmerzen als schneidend _{283.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (16) Ich empfand die Schmerzen als klopfend _{284.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (17) Ich empfand die Schmerzen als brennend _{285.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (18) Ich empfand die Schmerzen als reißend _{286.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (19) Ich empfand die Schmerzen als pochend _{287.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (20) Ich empfand die Schmerzen als glühend _{288.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (21) Ich empfand die Schmerzen als stechend _{289.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (22) Ich empfand die Schmerzen als hämmernd _{290.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (23) Ich empfand die Schmerzen als heiß _{291.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (24) Ich empfand die Schmerzen als durchstoßend _{292.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (25) Ich empfand meinen Stumpf als überempfindlich auf Berührung _{293.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (26) Ich empfand die Schmerzen als Hitzegefühl _{294.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (27) Ich empfand die Schmerzen als verkrampft _{295.} | 3 | 2 | 1 | 0 |
| (28) _____ _{296.} | 3 | 2 | 1 | 0 |

111. Wie intensiv sind die Stumpfschmerzen jetzt im Durchschnitt? _{297.}

|-----|
 keine unerträglich

112. Wie intensiv sind jetzt die schwächsten Stumpfschmerzen? _{298.}

|-----|
 keine unerträglich

113. Wie intensiv sind jetzt die stärksten Stumpfschmerzen? ²⁹⁹.

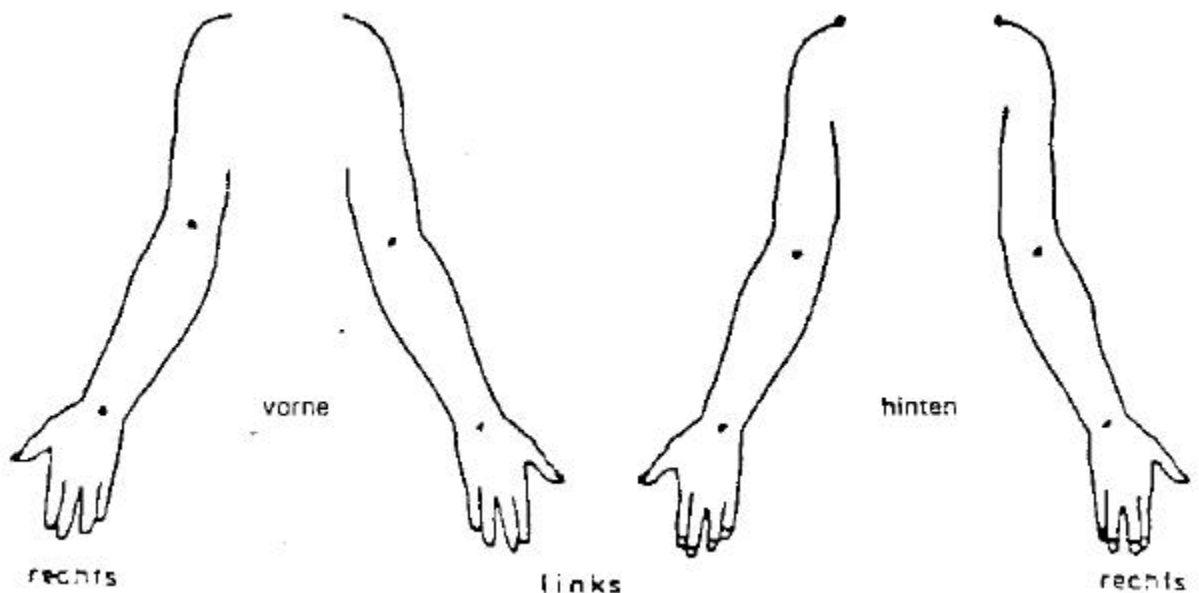


114. Wie oft leidet der Patient jetzt an Stumpfschmerzen (*bitte Zutreffendes umkreisen*)? ³⁰⁰.

1. seltener als 1 x pro Wochen
2. 1 x pro Monat
3. alle 2 Wochen
4. 1 x pro Woche
5. mehrmals in der Woche
6. 1 x am Tag
7. mehrmals am Tag
8. ständig

115. Wo würde der Patient die Stumpfschmerzen jetzt lokalisieren?

(*Der Interviewer trägt hier die jeweilige Ziffer von Frage 110 ein*)



116. Wie lange dauern die Schmerzen jetzt jeweils an (Sekunden, Stunden, Tage, Monate)?^{301.}

117. Werden diese Stumpfschmerzen behandelt?^{302.}

0 Ja 0 Nein

118. Wenn ja, womit (Medikamente, Wärme, Massage, Reizstrom usw.)?^{303.}

119. Welche Strategien setzt der Patient selbst ein, um die Stumpfschmerzen zu lindern (z.B. Entspannung, Ruhigstellen, Bewegung o.ä.)^{304.}

120. Gibt es äußere Einflüsse, die seine Stumpfschmerzen verschlimmern (z.B. Ärger, Streß, Wetterwechsel usw.)?^{305.}

121. Wann hatte der Patient das letzte Mal Stumpfschmerzen?^{306.}

122. Wurden beim Patienten vor der Amputation schon einmal chirurgische Eingriffe durchgeführt?^{307.}

0 Ja 0 Nein

Wenn ja, bitte den/die Zeitpunkt/e und den Grund/Gründe und den/die Orte angeben:^{308.}

| | |
|---------------------------|--------------|
| _____ | (Monat/Jahr) |
| _____ (Grund) _____ (Ort) | |
| _____ | (Monat/Jahr) |
| _____ (Grund) _____ (Ort) | |
| _____ | (Monat/Jahr) |
| _____ (Grund) _____ (Ort) | |
| _____ | (Monat/Jahr) |
| _____ (Grund) _____ (Ort) | |
| _____ | (Monat/Jahr) |
| _____ (Grund) _____ (Ort) | |
| _____ | (Monat/Jahr) |
| _____ (Grund) _____ (Ort) | |

123. Kannte der Patient vor der Amputation schon Personen, bei denen ebenfalls eine Amputation durchgeführt worden war? ^{309.}

0 Ja 0 Nein

Wenn ja, wer waren diese Personen, hatten sie Phantomempfindungen, Phantomschmerz, Stumpfempfindungen, Stumpfschmerz? ^{310.}

124. Gebraucht der Patient jetzt eine Prothese? ^{311.}

0 Ja (*weiter Frage 126; Prothesenfragebogen einsetzen!*)

0 Nein

125. Gebrauchte der Patient früher eine Prothese? ^{312.}

0 Ja 0 Nein

Wenn ja, wie lange? ^{313.}

Warum nutzt der Patient die Prothese jetzt nicht mehr (Art der Probleme)? ^{314.}

Wenn nein, warum nahm der Patient nie eine Prothese an? ^{315.}

126. Waren Sie früher Rechts- oder Linkshändler? ^{316.}

0 Rechts 0 Links

127. Wie träumt sich der Patient? _{317.}

0 unversehrt 0 amputiert 0 versehrt und amputiert 0 gar nicht

Besondere Motive_{318.}

128. Wieviel Prozent der Zeit treten bestimmte Kombinationen von Stumpfempfindung, Stumpfschmerz, Phantomempfindung und Phantomschmerz gemeinsam auf?

| | |
|--|---------|
| Stumpfempfindung - Stumpfschmerz: _{319.} | _____ % |
| Stumpfempfindung - Phantomempfindung : _{320.} | _____ % |
| Stumpfempfindung - Phantomschmerz: _{321.} | _____ % |
| Stumpfschmerz - Phantomempfindung : _{322.} | _____ % |
| Stumpfschmerz - Phantomschmerz: _{323.} | _____ % |
| Phantomempfindung -Phantomschmerz: _{324.} | _____ % |
| _____ _{325.} | _____ % |
| _____ _{326.} | _____ % |
| _____ _{327.} | _____ % |
| _____ _{328.} | _____ % |

FRAGEBOGEN ZUM PHANTOMSCHMERZ UND STUMPFSCHEMERZ

Code-Nr.:.....

Datum:

Geschlecht: 0 weiblich 0 männlich Alter (in Jahren):

Familienstand: 0 ledig
 0 verheiratet
 0 verwitwet
 0 geschieden
 0 getrennt lebend

Kinder: 0 nein 0 ja Wenn ja, wieviele?

Wohnsituation: 0 ich lebe allein
 0 ich lebe mit Kindern
 0 ich lebe mit Partner / in
 0 ich lebe mit Familie
 0 ich lebe mit anderen Familienmitgliedern
 0 ich lebe mit andern (z. B. Wohngemeinschaft)

Schulbildung: 0 Sonderschule
 0 Hauptschule ohne Abschluß
 0 Hauptschule mit Abschluß
 0 Mittlere Reife
 0 Abitur
 0 abgeschlossenes Studium
 0 sonstiges:

Berufsstellung: 0 ungelernter / angelernter Arbeiter
 0 Facharbeiter
 0 einfacher Angestellter / Beamter

☐ mittlerer Angestellter / Beamter

☐ höherer Angestellter / Beamter

☐ selbständig in kleinem Betrieb

☐ selbständig in großem Betrieb

☐ in Umschulung

☐ in Ausbildung

☐ in Rehabilitationsmaßnahme

☐ im Haushalt tätig

☐ arbeitslos

☐ erwerbsunfähig

☐ pensioniert / berentet

Falls ja, ist dies wegen der Schmerzen?

☐ ja

☐ nein

Arbeitszeit: ☐ ganztags

☐ halbtags

☐ Teilzeit (.....%)

☐ nicht berufstätig

Ausgeübter Beruf:

Dauer der Berufstätigkeit: (in Jahren)

Teil I

In diesem Abschnitt stellen wir Fragen zu Ihren **Phantomschmerzen** und dazu, wie **Phantomschmerzen** Ihr Leben beeinflussen. Unter jeder Frage ist eine Skala von 0 bis 6. Bitte lesen Sie jede Frage genau durch und machen Sie dann einen Kreis um die Zahl, die am besten Ihrer Antwort entspricht.

Beispiel:

Wie aufgeregt sind Sie, wenn Sie zum Zahnarzt gehen?

| | | | | | | |
|-----------------|---|---|-----------|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| überhaupt nicht | | | äußerst | | | |
| aufgeregt | | | aufgeregt | | | |

Falls Sie überhaupt nicht aufgeregt sind, wenn Sie zum Zahnarzt gehen, machen Sie einen Kreis um die 0. Falls Sie äußerst aufgeregt sind, kreisen Sie die 6 ein. Niedrigere Zahlen bedeuten weniger und höhere Zahlen mehr Aufgeregtheit.

1. Bitte schätzen Sie das Ausmaß Ihrer derzeitigen **Phantomschmerzen** ein (jetzt im Moment):

| | | | | | | |
|-----------|---|---|-----------|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| keine | | | extremste | | | |
| Schmerzen | | | Schmerzen | | | |

2. Wie sehr behindert Sie der **Phantomschmerz** durchschnittlich bei täglichen Aktivitäten?

| | | | | | | |
|-----------------|---|---|----------------|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| der Schmerz | | | der Schmerz | | | |
| behindert mich | | | behindert mich | | | |
| überhaupt nicht | | | sehr stark | | | |

3. Wie sehr beeinträchtigt der **Phantomsschmerz** Ihre Arbeitsfähigkeit?

| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-------------------------------------|---|---|---|---|---|---|
| überhaupt keine Beeinträchtigung | | | | | extreme Beein- trächtigung durch die Schmerzen | |

0 *Machen Sie hier ein Kreuz, falls Sie nicht wegen Ihrer
Phantomsschmerzen sondern aus anderen Gründen nicht mehr arbeiten.*

4. Wie sehr beeinträchtigen die **Phantomsschmerzen** die Freude und Zufriedenheit, die Sie aus Ihren sozialen und Freizeitaktivitäten schöpfen?

| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-----------------------------|---|---|---|---|-------------------------------|---|
| keine Beein- trächtigung | | | | | extreme Beein- trächtigung | |

5. Wieviel Unterstützung oder Hilfe erhalten Sie von Ihrem Partner (Ihre Bezugsperson) im Hinblick auf Ihre **Phantomsschmerzen**?

| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|----------------------------------|---|---|---|---|-------------------------------|---|
| überhaupt keine Unterstützung | | | | | äußerst viel Unterstützung | |

6. Stufen Sie Ihre allgemeine Stimmung in der letzten Woche ein.

| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-------------------------------|---|---|---|---|--------------------------|---|
| äußerst schlechte Stimmung | | | | | äußerst gute Stimmung | |

7. Wie stark waren Ihre **Phantomsschmerzen** in der letzten Woche (im Durchschnitt)?

| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|--------------------------|---|---|---|---|---------------|---|
| überhaupt nicht stark | | | | | äußerst stark | |

8. Wie stark wirkt sich der **Phantomsschmerz** aus auf Ihre Fähigkeit, an Freizeit- und sozialen Tätigkeiten teilzunehmen?

| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-----------------------------|---|---|---|---|-------------------------------|---|
| keine Beein- trächtigung | | | | | extreme Beein- trächtigung | |

9. Wie sehr haben sich die **Phantomschmerzen** auf die Zufriedenheit ausgewirkt, die Sie bei Unternehmungen mit Ihrer Familie erleben?

| | | | | | | |
|-----------------------------|---|---|---|---|-------------------------------|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| keine Beein- trächtigung | | | | | extreme Beein- trächtigung | |

10. Wieviel Sorgen macht sich Ihr Partner (Ihre Bezugsperson) um Sie wegen Ihren **Phantomschmerzen**?

| | | | | | | |
|---------------------------|---|---|---|---|-------------------------|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| überhaupt keine Sorgen | | | | | äußerst große Sorgen | |

11. Wieviel Kontrolle hatten Sie Ihrer Meinung nach über Ihr Leben in der letzten Woche?

| | | | | | | |
|------------------------------|---|---|---|---|---------------------------|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| überhaupt keine Kontrolle | | | | | äußerst hohe Kontrolle | |

12. Wie sehr leiden Sie unter Ihren **Phantomschmerzen**?

| | | | | | | |
|--------------------------------|---|---|---|---|----------------------------|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| ich leide über- haupt nicht | | | | | ich leide äußerst stark | |

13. Wie sehr beeinträchtigen die **Phantomschmerzen** Ihre Beziehung zum Partner, zur Familie, oder zur Bezugsperson?

| | | | | | | |
|-----------------------------|---|---|---|---|-------------------------------|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| keine Beein- trächtigung | | | | | extreme Beein- trächtigung | |

14. Wie sehr beeinträchtigen die **Phantomschmerzen** Ihre Arbeitsfreude und Arbeitszufriedenheit?

| | | | | | | |
|-----------------------------|---|---|---|---|-------------------------------|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| keine Beein- trächtigung | | | | | extreme Beein- trächtigung | |

0 Machen Sie hier ein Kreuz, falls Sie zur Zeit nicht arbeiten

15. Wieviel Aufmerksamkeit schenkt Ihr Partner (Ihre Bezugsperson) Ihrem **Phantomschmerzproblem**?

| | | | | | | |
|--------------------------------|---|---|---|---|------------------------------|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| überhaupt keine Aufmerksamkeit | | | | | äußerst große Aufmerksamkeit | |

16. Wie gut konnten Sie in der letzten Woche Ihrer Meinung nach mit Ihren Problemen umgehen?

| | | | | | | |
|-----------------|---|---|---|---|-------------|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| überhaupt nicht | | | | | äußerst gut | |

17. Wieviel Kontrolle glauben Sie über Ihre **Phantomschmerzen** zu haben?

| | | | | | | |
|---------------------------|---|---|---|---|---------------------|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| überhaupt keine Kontrolle | | | | | sehr viel Kontrolle | |

18. Wie sehr beeinträchtigen Ihre **Phantomschmerzen** Ihre Fähigkeit, Hausarbeit zu tun?

| | | | | | | |
|------------------------|---|---|---|---|--------------------------|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| keine Beeinträchtigung | | | | | extreme Beeinträchtigung | |

19. Wie gut konnten Sie in der letzten Woche mit Belastungen (Streß) in Ihrem Leben umgehen?

| | | | | | | |
|---------------------|---|---|---|---|-------------|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| überhaupt nicht gut | | | | | äußerst gut | |

20. Wie sehr beeinträchtigt der **Phantomschmerz** Ihre Fähigkeit, Pläne für alle Arten von Aktivitäten zu machen?

| | | | | | | |
|----------------------------------|---|---|---|---|--------------------------|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| überhaupt keine Beeinträchtigung | | | | | extreme Beeinträchtigung | |

21. Wie gereizt waren Sie in der letzten Woche?

| | | | | | | |
|-------------------------|---|---|---|---|---|-----------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| überhaupt nicht gereizt | | | | | | äußerst gereizt |

22. Wie sehr beeinträchtigen Ihre **Phantomschmerzen** Ihre Beziehungen zu Freunden und Bekannten?

| | | | | | | |
|------------------------|---|---|---|---|--------------------------|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| keine Beeinträchtigung | | | | | extreme Beeinträchtigung | |

23. Wie angespannt oder ängstlich waren Sie in der letzten Woche?

| | | | | | | |
|--|---|---|---|---|----------------------------------|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| überhaupt nicht angespannt und ängstlich | | | | | äußerst angespannt und ängstlich | |

Teil II

In diesem Teil befragen wir Sie nach Ihren **Stumpfschmerzen**.

24. Bitte schätzen Sie das Ausmaß Ihrer derzeitigen **Stumpfschmerzen** ein (jetzt im Moment):

| | | | | | | |
|-----------------|---|---|---|---|---|---------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| keine Schmerzen | | | | | | extremste Schmerzen |

25. Wie sehr behindert Sie der **Stumpfschmerz** durchschnittlich bei täglichen Aktivitäten?

| | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|---------------------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| der Schmerz behindert mich überhaupt nicht | | | | | | der Schmerz behindert mich sehr stark |

26. Wie sehr beeinträchtigt der **Stumpfschmerz** Ihre Arbeitsfähigkeit?

| | | | | | | |
|----------------------------------|---|---|---|---|---|--|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| überhaupt keine Beeinträchtigung | | | | | | extreme Beeinträchtigung durch die Schmerzen |

0 Machen Sie hier ein Kreuz, falls Sie nicht wegen Ihrer Stumpfschmerzen sondern aus anderen Gründen nicht mehr arbeiten.

27. Wie sehr beeinträchtigen die **Stumpfschmerzen** die Freude und Zufriedenheit, die Sie aus Ihren sozialen und Freizeitaktivitäten schöpfen?

| | | | | | | |
|------------------------|---|---|---|---|---|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| keine Beeinträchtigung | | | | | | extreme Beeinträchtigung |

28. Wieviel Unterstützung oder Hilfe erhalten Sie von Ihrem Partner (Ihre Bezugsperson) im Hinblick auf Ihr **Stumpfschmerzproblem**?

| | | | | | | |
|-------------------------------|---|---|---|---|---|----------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| überhaupt keine Unterstützung | | | | | | äußerst viel Unterstützung |

29. Wie stark waren Ihre **Stumpfschmerzen** in der letzten Woche (im Durchschnitt)?

| | | | | | | |
|-----------------------|---|---|---|---|---|---------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| überhaupt nicht stark | | | | | | äußerst stark |

30. Wie stark wirkt sich der **Stumpfschmerz** aus auf Ihre Fähigkeit, an Freizeit- und sozialen Tätigkeiten teilzunehmen?

| | | | | | | |
|-----------------------------|---|---|---|---|---|-------------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| keine Beein- trächtigung | | | | | | extreme Beein- trächtigung |

31. Wie sehr haben sich die **Stumpfschmerzen** auf die Zufriedenheit ausgewirkt, die Sie bei Unternehmungen mit Ihrer Familie erleben?

| | | | | | | |
|-----------------------------|---|---|---|---|---|-------------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| keine Beein- trächtigung | | | | | | extreme Beein- trächtigung |

32. Wieviel Sorgen macht sich Ihr Partner (Ihre Bezugsperson) um Sie wegen Ihren **Stumpfschmerzen**?

| | | | | | | |
|---------------------------|---|---|---|---|---|-------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| überhaupt keine Sorgen | | | | | | äußerst große Sorgen |

33. Wie sehr leiden Sie unter Ihren **Stumpfschmerzen**?

| | | | | | | |
|--------------------------------|---|---|---|---|---|----------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| ich leide über- haupt nicht | | | | | | ich leide äußerst stark |

34. Wie sehr beeinträchtigen die **Stumpfschmerzen** Ihre Beziehung zum Partner, zur Familie, oder zur Bezugsperson?

| | | | | | | |
|-----------------------------|---|---|---|---|---|-------------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| keine Beein- trächtigung | | | | | | extreme Beein- trächtigung |

35. Wie sehr beeinträchtigen die **Stumpfschmerzen** Ihre Arbeitsfreude und Arbeitszufriedenheit?

| | | | | | | |
|-----------------------------|---|---|---|---|---|-------------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| keine Beein- trächtigung | | | | | | extreme Beein- trächtigung |

0 Machen Sie hier ein Kreuz, falls Sie zur Zeit nicht arbeiten

36. Wieviel Aufmerksamkeit schenkt Ihr Partner (Ihre Bezugsperson) Ihrem **Stumpfschmerzproblem**?

| | | | | | | |
|-----------------------------------|---|---|---|---|---|---------------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| überhaupt keine Aufmerksamkeit | | | | | | äußerst große Aufmerksamkeit |

37. Wieviel Kontrolle glauben Sie über Ihre **Stumpfschmerzen** zu haben?

| | | | | | | |
|------------------------------|---|---|---|---|---|------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| überhaupt keine Kontrolle | | | | | | sehr viel Kontrolle |

38. Wie sehr beeinträchtigen Ihre **Stumpfschmerzen** Ihre Fähigkeit, Hausarbeit zu tun?

| | | | | | | |
|--------------|---|---|---|---|---|----------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| keine Beein- | | | | | | extreme Beein- |
| trächtigung | | | | | | trächtigung |

39. Wie sehr beeinträchtigt der **Stumpfschmerz** Ihre Fähigkeit, Pläne für alle Arten von Aktivitäten zu machen?

| | | | | | | |
|------------------|---|---|---|---|---|----------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| überhaupt keine | | | | | | extreme Beein- |
| Beeinträchtigung | | | | | | trächtigung |

40. Wie sehr beeinträchtigen Ihre **Stumpfschmerzen** Ihre Beziehungen zu Freunden und Bekannten?

| | | | | | | |
|--------------|---|---|---|---|---|----------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| keine Beein- | | | | | | extreme Beein- |
| trächtigung | | | | | | trächtigung |

41. Bitte geben Sie an, wo Sie sonst Schmerzen haben:

| | |
|-----------------------|---------------------|
| 0 Kopf | 0 Bauch |
| 0 Gesicht, Mund | 0 Rücken |
| 0 Nackenbereich | 0 Beine |
| 0 Schultern, Oberarme | 0 Unterleib |
| 0 Brust | 0 Gesäß, Genitalien |
| 0 | |

Fragebogen zum Stumpf-und Prothesengebrauch

Code: _____ (00 1)

Datum: (00 2)

1.) Tragen Sie jetzt eine Prothese? (00 3)

ja ☐ nein ☐

2.) Haben Sie früher eine Prothese getragen? (00 4)

ja ☐ nein ☐

3.) Aus welchen Gründen tragen Sie eine bzw. keine Prothese? (00 5)

4.) Was für eine Art Prothese tragen Sie jetzt?

| | | Ja | Nein | Wie lange (in Monaten) |
|---------------------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------|---|
| 1 - kosmetische Prothese | (00 6) (00 7) (00 8) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> |
| 2 - zugbetätigte Armprothese | (00 9) (0 10) (0 11) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> |
| 3 - myoelektrisch gesteuerte Prothese | (0 12) (0 13) (0 14) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> |
| 4 - Hybrid-Prothese | (0 15) (0 16) (0 17) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> |
| 5 - Sauerbruch-Technik | (0 18) (0 19) (0 20) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> |

5.) Wie häufig tragen Sie die Prothese?

a.) in der Woche (0 21)

b.) am Tag (0 22)

0 - gar nicht

0 - nie

1 - weniger als zweimal

1 - ein bis zwei Stunden

2 - jeden 2. Tag

2 - mehrere Stunden, aber nicht durchgehend

3 - fast täglich

3 - den ganzen Vormittag /Nachmittag durchgehend

4 - täglich

4 - von morgens bis abends durchgehend

6.) Wenn die Prothese nicht benutzt wird: Wie lange nach der Amputation haben Sie mit der Benutzung der Prothese aufgehört? (0 23)

7.) Warum haben Sie mit der Nutzung der Prothese aufgehört? (0 24)

8.) Wieviel Prozent der Zeit tragen Sie die Prothese durchschnittlich bei

a.) der täglichen Hygiene und im Alltag zum

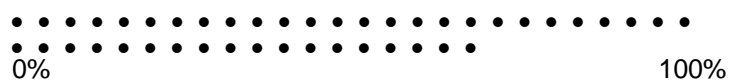
Inwieweit benutzen Sie dabei die Prothese

(a) Nur zur Unterstützung

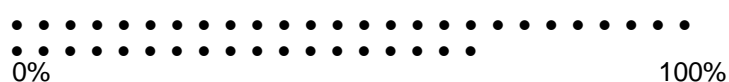
(b) Für grobe Bewegungen

(c) Für feine Bewegungen

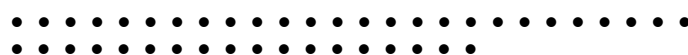
(1) Zähneputzen
(0 25) (0 26) (0 27) (0 28)



(2) Kämmen
(0 29) (0 30) (0 31) (0 32)



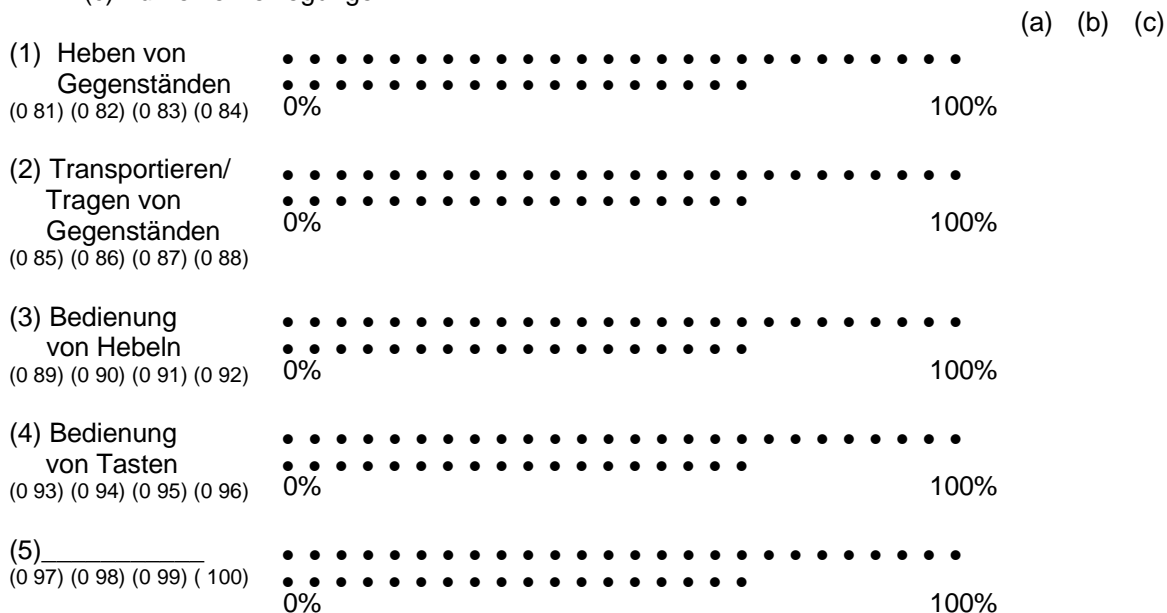
(3) Rasieren
(0 33) (0 34) (0 35) (0 36)



(a) (b) (c)

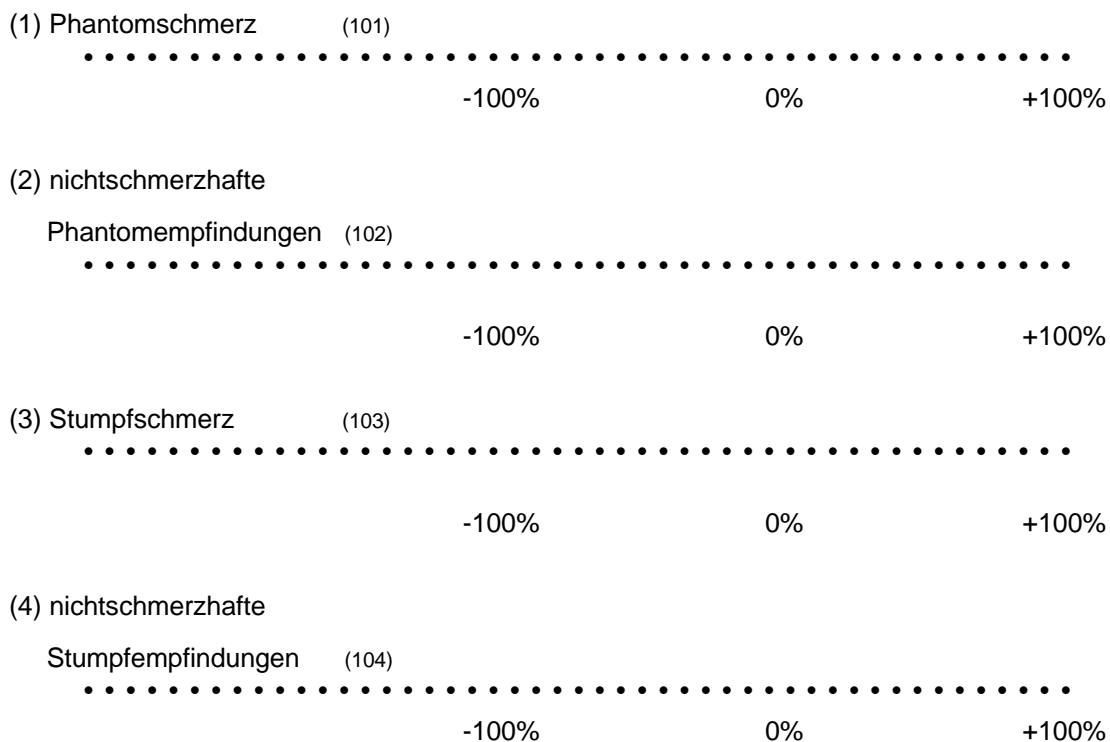
c.) der Arbeit /Erwerbstätigkeit zum
Inwieweit benutzen Sie dabei die Prothese

- (a) Nur zur Unterstützung
(b) Für grobe Bewegungen
(c) Für feine Bewegungen



9.) Sind seit dem Prothesentragen Änderungen in den Phantom- und Stumpfeempfindungen aufgetreten?

(-100% = Verbesserung; 0% = keine Veränderungen; +100% = Verschlechterung)



10.) Haben Sie früher schon andere Prothesen benutzt? (105)

ja ☐ nein ☐

wenn ja, welche:

| | | Ja | Nein | Wie lange (in Monaten) | | |
|---------------------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------|--|--|--|
| 1 - kosmetische Prothese | (106) (107) (108) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <table><tr><td></td><td></td></tr></table> | | |
| | | | | | | |
| 2 - zugbetätigte Armprothese | (109) (110) (111) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <table><tr><td></td><td></td></tr></table> | | |
| | | | | | | |
| 3 - myoelektrisch gesteuerte Prothese | (112) (113) (114) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <table><tr><td></td><td></td></tr></table> | | |
| | | | | | | |
| 4 - Hybrid-Prothese | (115) (116) (117) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <table><tr><td></td><td></td></tr></table> | | |
| | | | | | | |
| 5 - Sauerbruch-Technik | (118) (119) (120) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <table><tr><td></td><td></td></tr></table> | | |
| | | | | | | |

11.) Warum haben Sie die Prothese gewechselt? (121)

12.) Sind seit dem Prothesenwechsel, wenn erfolgt, Änderungen in den Phantom- und Stumpfeempfindungen aufgetreten?

(-100% = Verbesserung; 0% = keine Veränderungen; +100% = Verschlechterung)

(1) Phantomschmerz (122)

.....

-100% 0% +100%

(2) nichtschmerzhaftes Phantomempfindungen (123)

.....

-100% 0% +100%

(3) Stumpfschmerz (124)

.....

-100% 0% +100%

(4) nichtschmerzhafte
Stumpfeempfindungen (125)

.....

-100% 0% +100%

13.) War der amputierte Arm bzw. die Hand dominant? (126)

ja ☐ nein ☐

14.) Wie stark übernehmen der intakte Arm bzw. die Hand insgesamt Funktionen des amputierten Gliedmaßes insgesamt? (127)

.....

überhaupt nicht übernimmt alle Funktionen

15.) Bitte tragen Sie ein, in welchem Ausmaß der intakte Arm Funktionen vom amputierten übernimmt:

a.) bei der täglichen Hygiene und im Alltag das

(1) Zähneputzen (128)

.....

-100% 0% +100%

(2) Kämmen (129)

.....

-100% 0% +100%

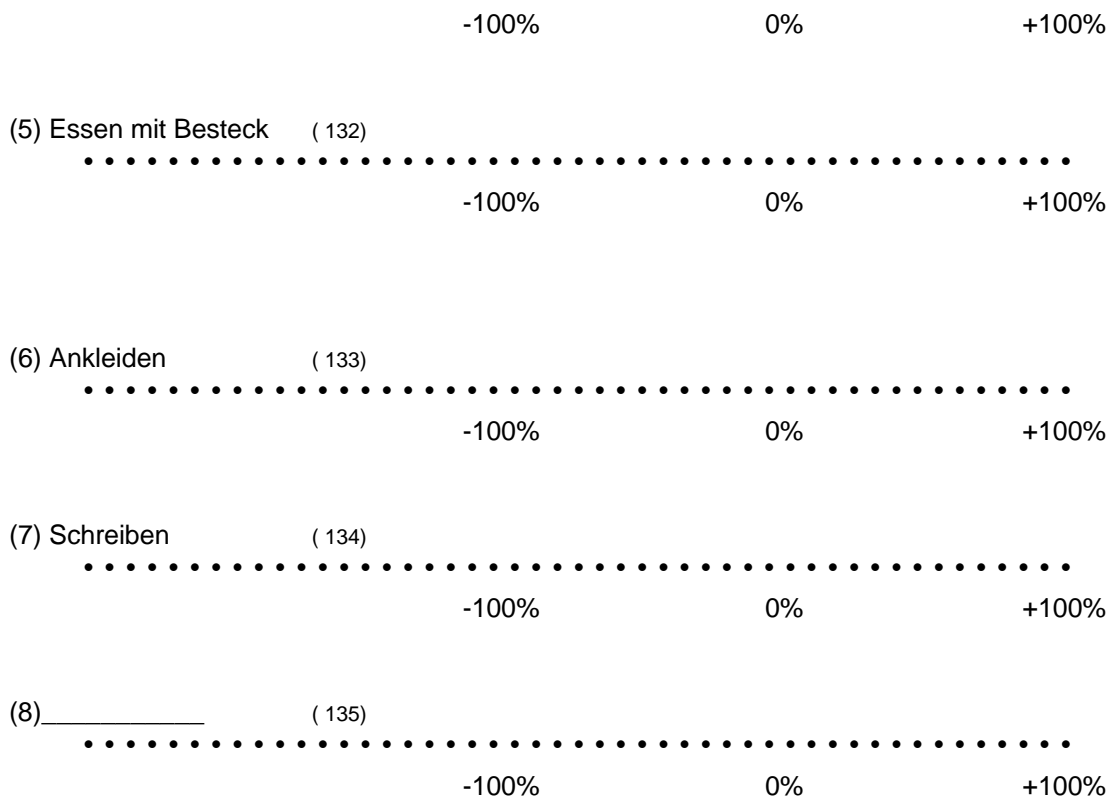
(3) Rasieren (130)

.....

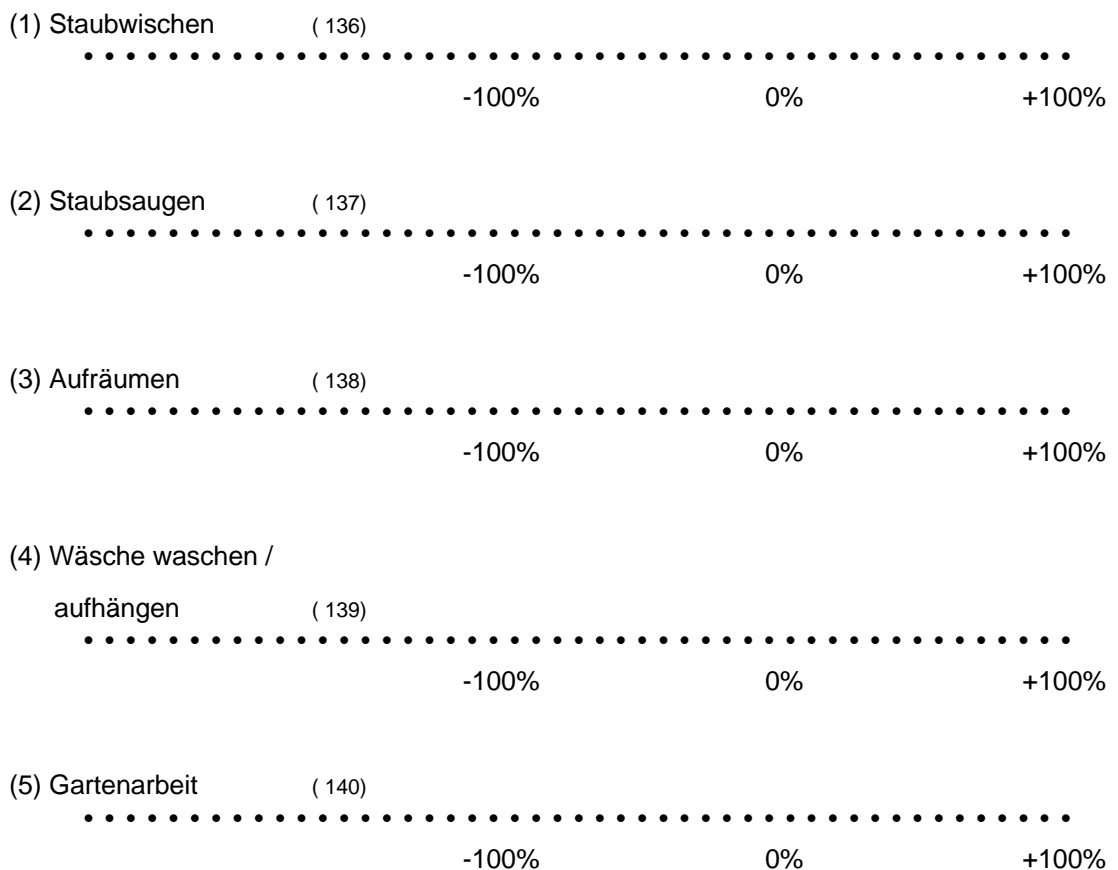
-100% 0% +100%

(4) Trinken aus der Tasse/
dem Glas (131)

.....



b.) bei der Hausarbeit das





c.) bei der Arbeit /Erwerbstätigkeit das

(1) Heben von Gegenständen (142)



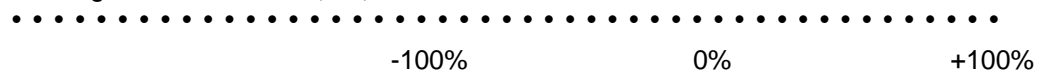
(2) Tragen /Transportieren von

Gegenständen

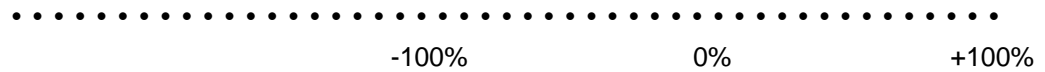
(143)



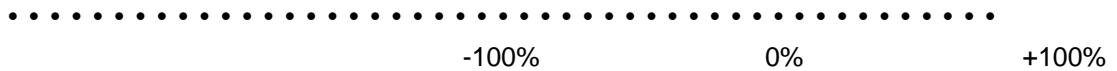
(3) Bedienung von Hebeln (144)



(4) Bedienung von Tasten (145)



(5) _____ (146)



16.) Benutzen Sie den Stumpf auch, wenn Sie die Prothese nicht tragen? (147)

ja ☐ nein ☐

Wenn ja, wofür benutzen Sie den Stumpf? (148)

17.) Wird der Stumpf durch die Prothese stimuliert? (149)

ja ☐ nein ☐

18.) Wenn ja, wie und mit welcher Häufigkeit?

(1) Ich fühle eine Berührung (150)

..... immer nie

(2) Ich fühle Wärme/Hitze (151)

..... immer nie

(3) Ich fühle Kälte (152)

..... immer nie

(4) Ich fühle Druck (153)

..... immer nie

(5) Ich fühle Jucken (154)

..... immer nie

(6) Ich fühle Kribbeln (155)

..... immer nie

(7) Ich fühle Kitzeln (156)

..... immer nie

(8) Ich fühle Schmerz (157)

..... immer nie

(9) _____ (158)

..... immer nie

19.) Wie angenehm bzw. unangenehm ist / sind diese Stimulation(en) durch die Prothese insgesamt? (159)

.....
unangenehm angenehm

20.) Wie träumen Sie sich ? (160)

1 - mit Prothese ☐

2 - ohne Prothese ☐

3 - sowohl mit als auch ohne Prothese ☐

4 - gar nicht ☐

21.) Hat sich daran etwas verändert im Laufe der Zeit ? (161)

22.) Wenn Sie sich mit der Prothese träumen, benutzen Sie die Prothese dann für bestimmte Tätigkeiten ? (162)

23.) Wenn Sie sich mit der Prothese träumen, benutzen Sie die Prothese dann für bestimmte Tätigkeiten, die Ihnen sonst nicht möglich sind ? (163)

24.) Bei welchen Aktivitäten ist die Prothese hinderlich ? (164)

Edinburgh Handedness Inventory

Codenummer: . . .

Datum: . . .

Nummer der Untersuchung: 1. 2. 3.

Code des Untersuchungsleiters: . .

Bitte geben Sie an, welche Hand Sie bei den folgenden Aktivitäten bevorzugten, indem Sie in die entsprechende Spalte ein Kreuz machen. Wo die Handbevorzugung so groß war, daß Sie nie versucht hätten, die andere Hand zu benutzen, setzen Sie bitte 2 Kreuze. Falls Sie sich wirklich nicht schlüssig sind, machen Sie ein Kreuz in beide Spalten.

Einige Aktivitäten erfordern beide Hände. In diesem Fall ist der Teil der Aufgabe, für den die Bevorzugung gewünscht ist, in Klammern gesetzt.

Bitte versuchen Sie alle Fragen zu beantworten, nur wenn Sie keinerlei Erfahrung mit dem Objekt oder der Aufgabe haben, lassen Sie die Spalte frei.

| | | Links | Rechts |
|----|--|-------|--------|
| 1 | Schreiben | | |
| 2 | Zeichnen | | |
| 3 | Werfen | | |
| 4 | Schere | | |
| 5 | Zahnbürste | | |
| 6 | Messer (ohne Gabel) | | |
| 7 | Löffel | | |
| 8 | Besen (obere Hand) | | |
| 9 | Zündholz anzünden (Zündholz) | | |
| 10 | Schachtel öffnen (Deckel) | | |
| 11 | Mit welchem Fuß treten Sie bevorzugt einen Gegenstand ? | | |
| 12 | Welches Auge benutzen Sie, wenn Sie nur eines benutzen ? | | |

Itemkennwerte und Cronbach Alpha für den Prothesefragebogen

| | (ungewichtet) | | (gewichtet: Zeit * Art) | |
|---|------------------------------------|--------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| Ausmaß des täglichen Prothesegebrauch bei der täglichen Hygiene und im Alltag beim | Korrigierte Item-Gesamtkorrelation | Alpha wenn Item gelöscht | Korrigierte Item-Gesamtkorrelation | Alpha wenn Item gelöscht |
| Zähneputzen | .9792 | .9570 | .9936 | .9548 |
| Kämmen | .9560 | .9613 | .9367 | .9659 |
| Rasieren | .9539 | .9615 | .7522 | .9769 |
| Trinken | .9792 | .9570 | .9875 | .9527 |
| Essen | .7814 | .9741 | .9382 | .9578 |
| Ankleiden | .9156 | .9616 | .9736 | .9540 |
| Schreiben | .7814 | .9741 | .9382 | .9578 |
| Cronbachs Alpha | .9688 | | .9662 | |

| | (ungewichtet) | | (gewichtet: Zeit * Art) | |
|--|------------------------------------|--------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| Ausmaß des täglichen Prothesegebrauch bei der Hausarbeit beim | Korrigierte Item-Gesamtkorrelation | Alpha wenn Item gelöscht | Korrigierte Item-Gesamtkorrelation | Alpha wenn Item gelöscht |
| Staubwischen | .1611 | .8994 | .0248 | .9700 |
| Staubsaugen | .9416 | .7342 | .9894 | .8387 |
| Aufräumen | .9211 | .7404 | .9765 | .8419 |
| Wäsche waschen | .8095 | .7706 | .8629 | .8735 |
| Gartenarbeit | .5304 | .8615 | .8914 | .8621 |
| Cronbachs Alpha | .8461 | | .9095 | |

| | (ungewichtet) | | (gewichtet: Zeit * Art) | |
|--|------------------------------------|--------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| Ausmaß des täglichen Prothesegebrauch bei der Arbeit/ Erwerbstätigkeit beim | Korrigierte Item-Gesamtkorrelation | Alpha wenn Item gelöscht | Korrigierte Item-Gesamtkorrelation | Alpha wenn Item gelöscht |
| Heben | .9302 | .8735 | .9643 | .9320 |
| Tragen | .9318 | .8730 | .9647 | .9319 |
| Benutzen von Hebeln | .8805 | .8902 | .9339 | .9401 |
| Benutzen von Tasten | .6699 | .9619 | .9031 | .9780 |
| Cronbachs Alpha | .9281 | | .9610 | |

| Ausmaß der Funktionsübernahme durch den intakten Arm im Alltag beim | Korrigierte Item- Gesamtkorrelation | Alpha wenn Item gelöscht |
|--|--|-----------------------------|
| Zähneputzen | .8874 | .8956 |
| Kämmen | .8925 | .8949 |
| Rasieren | .5263 | .9418 |
| Trinken | .8956 | .8938 |
| Essen | .6468 | .9202 |
| Ankleiden | .6667 | .9189 |
| Schreiben | .8980 | .8935 |
| Cronbachs Alpha | .9212 | |

| Ausmaß der Funktionsübernahme durch den intakten Arm bei der Hausarbeit beim | Korrigierte Item- Gesamtkorrelation | Alpha wenn Item gelöscht |
|---|--|-----------------------------|
| Staubwischen | .5734 | .6699 |
| Staubsaugen | .8163 | .5899 |
| Aufräumen | .7988 | .6176 |
| Wäsche waschen | .3152 | .7712 |
| Gartenarbeit | .2500 | .8077 |
| Cronbachs Alpha | .7419 | |

| Ausmaß der Funktionsübernahme durch den intakten Arm bei der Erwerbstätigkeit beim | Korrigierte Item- Gesamtkorrelation | Alpha wenn Item gelöscht |
|--|--|-----------------------------|
| Heben | .9356 | .9179 |
| Tragen | .9258 | .9186 |
| Benutzen von Hebeln | .8974 | .9287 |
| Benutzen von Tasten | .7663 | .9658 |
| Cronbachs Alpha | .9495 | |

Instruktion

Liebe Patientin, lieber Patient,

zunächst einmal bedanken wir uns recht herzlich für Ihre Bereitschaft, an unserer Untersuchung teilzunehmen.

Im nun folgenden Teil möchten wir eine Magnetstimulation bei Ihnen durchführen. Dabei reizen magnetische Wellen bestimmte Bereiche des Gehirns, die für die Verarbeitung von Informationen aus bestimmten Muskeln verantwortlich sind. Diese Prozedur ist ungefährlich und nicht schmerzhaft.

Nachdem wir Ihnen eine Kappe mit markierten Positionen aufgesetzt haben, werden Ihnen eine Reihe von nichtschmerzhaften magnetischen Reizen verabreicht. Dazu bekommen Sie einen magnetischen Reizgeber nacheinander auf verschiedene Positionen Ihrer Kopfoberfläche gelegt. Durch diesen können bei Ihnen in einigen Finger- und/oder Gesichtsmuskeln leichte Bewegungen ausgelöst werden. Sie können diese Bewegungen spüren und sich möglicherweise anfangs etwas erschrecken, da Sie zum einen für einige Millisekunden keine Kontrolle mehr über Ihren Arm bzw. den Gesichtsmuskel haben und zum anderen der Reizgeber ein knackendes Nebengeräusch abgibt. Bitte machen Sie sich auch keine Sorgen darüber, daß Sie komische, eigenartige Empfindungen haben können, wie z.B. einen komischen Geschmack im Mund, Herzklopfen o.ä.. Diese Empfindungen sind harmlos und klingen nach einer Weile wieder ab. An jeweils zwei Orten im Gesichts- und Armbereich wird währenddessen die Muskelspannung gemessen. Dazu bekommen Sie Meßfühler angebracht. Die gesamte Untersuchung wird etwa 2 bis 4 Stunden in Anspruch nehmen. Im ersten Abschnitt werden die Muskelreaktionen gemessen, die durch eine magnetische Reizung unterschiedlicher Stärke auf mehreren Positionen auf der Kopfoberfläche ausgelöst werden. Sie sollen am Ende - wenn ich Sie darum bitte - für jeden Muskel eine Einschätzung darüber abgeben, was Sie gespürt haben und wie stark und ob Sie auch eine Empfindung im Phantomglied hatten. Diese Prozedur werde ich nun noch einmal genauer erklären. Sie sagen bitte zuerst, was für eine Empfindung Sie an dem Glied gespürt haben, wo in etwa der Meßfühler angebracht war, also im Muskel. Das kann zum Beispiel ein Zucken oder Kribbeln gewesen sein. Es ist möglich, daß Sie mehrere verschiedene Empfindungen haben. Danach möchte ich von Ihnen wissen, wie stark diese Empfindung auf einer Skala von 0 bis 100 gewesen ist. Dabei bedeutet 100, daß die Empfindung, die Sie während des Erhalts der magnetischen Reize gespürt haben, sehr stark und intensiv war, während 0 bedeutet, daß Sie gar nichts gespürt haben. Sie können auch eine beliebige Zahl zwischen 0 und 100 angeben - entsprechend der Stärke Ihrer Empfindung. Danach möchte ich von Ihnen wissen, ob Sie noch woanders etwas gespürt haben. Es ist möglich, daß Sie an mehreren Orten etwas spüren, z.B. auch im Phantomglied. Bitte geben Sie dazu ebenfalls an, was das für eine Empfindung war und wie stark Sie sie gespürt haben. Dazu können Sie wieder eine Zahl von 0 bis 100 nennen. Zum Abschluß werden alle 4 Muskeln noch einmal mit leicht schmerzhaften elektrischen Reizen gereizt, um die stärkstmögliche Muskelbewegung auszulösen und zu den anderen aufgezeichneten Bewegungen in Beziehung setzen zu können. Diese Prozedur ist leicht schmerzhaft aber nur von kurzer Dauer.

Wir bitten Sie, während der gesamten Untersuchung bequem auf dem Stuhl zu sitzen und alle Muskeln zu entspannen.

So, das war's schon. Haben Sie dazu noch Fragen ? Wenn nicht, dann werden wir Ihnen jetzt die Kappe aufsetzen und die Meßfühler anbringen. Anfangs werde ich Ihnen zur Gewöhnung einige Probereize verabreichen. Sie sollen bitte sofort sagen, wenn etwas nicht in Ordnung oder es Ihnen unangenehm ist.

Bitte den Probanden im letzten Abschnitt der Magnetstimulation nach seinen Empfindungen fragen:

- Was haben Sie an dem ... Muskel (*entsprechenden Muskel benennen*), etwa wo der Meßfühler angebracht war, gespürt ? (*Wenn Pat. Schwierigkeiten mit der Benennung hat, dann ein paar Beispiele vorgeben, z.B. Ich habe ein Zucken, Kribbeln etc. gespürt.*)
- Wie stark war die Empfindung auf einer Skala von 0 bis 100 ?
- Haben Sie noch woanders etwas gespürt, z.B. auch in dem Arm/der Hand, die Sie nicht mehr haben ? (*Wenn das mit ja beantwortet wurde, dann nächste Frage, sonst hier aufhören*)
- Was war das für eine Empfindung und wie stark haben Sie sie gespürt auf einer Skala von 0 bis 100 ?
- Wo genau war diese Empfindung ?

INSTRUKTION

Liebe Patientin, lieber Patient,
zunächst einmal bedanken wir uns recht herzlich für Ihre Bereitschaft, an unserer Untersuchung teilzunehmen. Diese wird etwa 4 Stunden in Anspruch nehmen. Insgesamt setzt sich die Untersuchung aus zwei Teilen zusammen: Im ersten Teil werden Ihre Hirnaktivität und die Muskelspannung während der Ausführung einfacher Hand-, Fuß-, und Mundbewegungen gemessen. Im zweiten Teil wird ebenfalls die Hirnaktivität gemessen, während Sie auf dem Bildschirm Buchstaben dargeboten bekommen, die Sie zählen sollen. Am Ende der Untersuchung erfassen wir mit einem Kamerasystem die Position der einzelnen Meßfühler auf dem Kopf. Zum Ablauf der einzelnen Teiluntersuchungen informiere ich Sie später. Zunächst werden wir Ihnen eine Reihe von Meßfühlern anbringen. Mittels einer Kappe erfassen wir die Hirnaktivität. Die Meßfühler am Kinn, am Unterarm und am Schienbein dienen der Erfassung der Muskelspannung. Sollte Ihnen irgendetwas unangenehm sein, teilen Sie es uns bitte sofort mit. Während der gesamten Untersuchung wird einer der Versuchsleiter sich mit Ihnen in der Kabine aufhalten. Haben Sie dazu noch Fragen? Wenn nicht, dann beginnen wir jetzt mit der Vorbereitung.

Erster Teil (Motorik):

Mundbewegungen:

Im nun folgenden Teil bitte ich Sie, die Zunge leicht herauszustrecken, so wie ich es Ihnen vormache. Bitte folgen Sie dabei dem Takt des Metronoms. Versuchen Sie bitte, den Kopf die ganze Zeit gerade- und stillzuhalten, auf den Bildschirm vor Ihnen zu schauen und nicht die Zähne aufeinanderzubeißen. Nach einer kurzen Trainingsphase, in der Sie die Durchführung der Bewegung mit der entsprechenden Kraft und dem entsprechenden Rhythmus erlernen sollen, bitte ich Sie, diese Bewegungen entsprechend den Anweisungen auf dem Bildschirm auszuführen. Zwischendurch werden kurze Pausen erfolgen, in denen Sie sich etwas entspannen und ausruhen können. Während der Bewegungsdurchgänge bitte ich Sie, möglichst entspannt zu sitzen, die Augen offen zu halten, auf den Punkt vor Ihnen zu richten und möglichst nicht zu bewegen.

Handbewegungen:

Im nun folgenden Teil bitte ich Sie, die Hand bis zum Anschlag der Vorrichtung vor Ihnen und wieder zurück in den Ruhezustand zu bewegen - so wie ich es Ihnen vormache. Bitte folgen Sie dabei dem Takt des Metronoms. Zunächst gibt es eine kurze Trainingsphase, in der Sie die Durchführung der Bewegung mit der entsprechenden Kraft und dem entsprechenden Rhythmus erlernen sollen. Danach werden mehrere Bewegungsdurchgänge durchgeführt. Bitte folgen Sie dabei den Anweisungen auf dem Bildschirm. Nach einer kurzen Bewegungszeit erfolgt jeweils eine Ruhepause, in der Sie sich etwas entspannen und ausruhen können. Während der Bewegungsdurchgänge bitte ich Sie, möglichst entspannt zu sitzen, die Augen offen zu halten, auf den Punkt vor Ihnen zu richten und möglichst nicht zu bewegen.

Fußbewegungen:

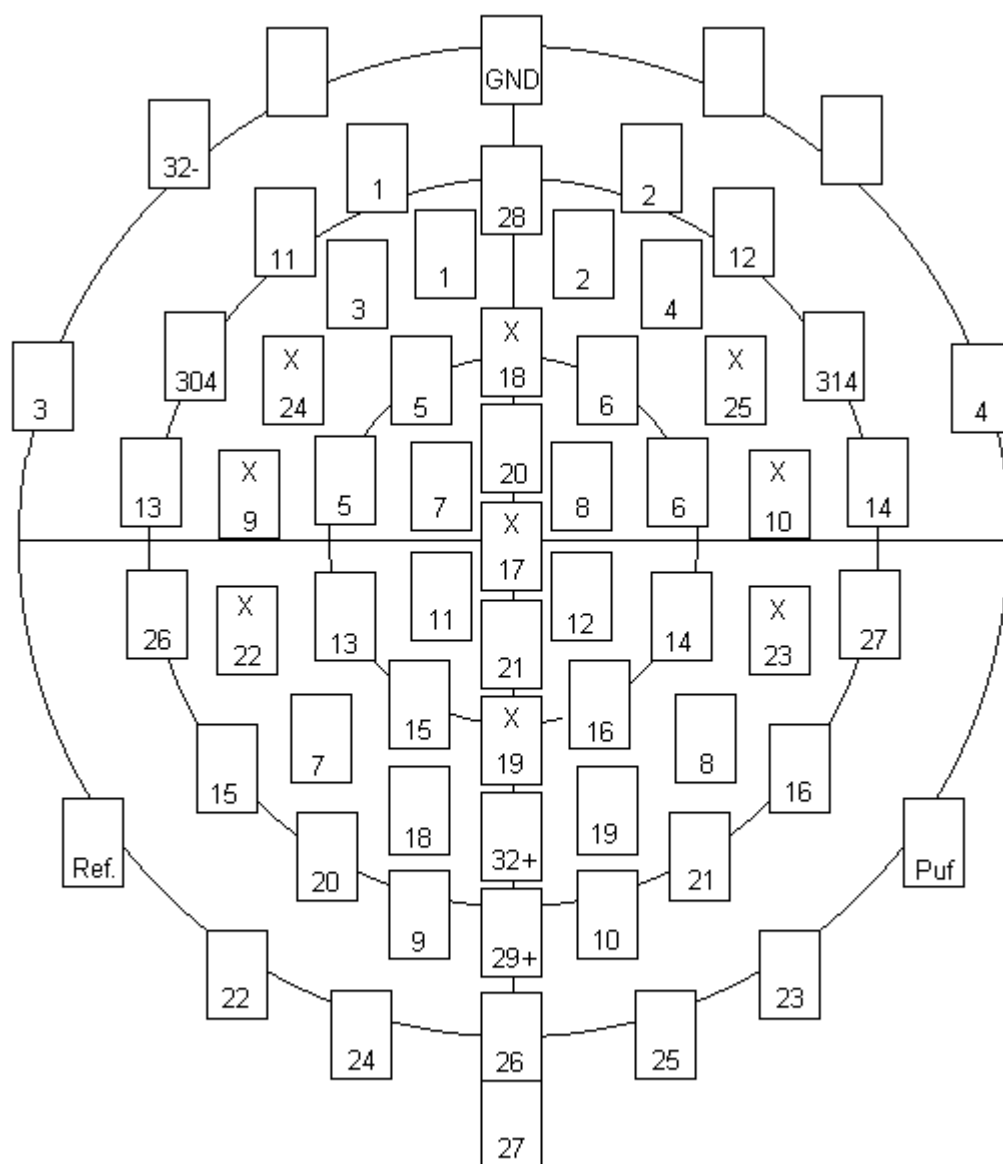
Im nun folgenden Teil bitte ich Sie, den rechten Fuß bis zum Anschlag der Vorrichtung vor Ihnen und wieder zurück in den Ruhezustand zu bewegen - so wie ich es Ihnen vormache. Bitte folgen Sie dabei dem Takt des Metronoms. Bewegen Sie nun den linken Fuß ebenso. Zunächst gibt es eine kurze Trainingsphase, in der Sie die Durchführung der Bewegung auf jeder Seite mit der entsprechenden Kraft und dem entsprechenden Rhythmus erlernen sollen.

Danach werden mehrere Bewegungsdurchgänge durchgeführt. Bitte folgen Sie dabei den Anweisungen auf dem Bildschirm. Nach mehreren Durchgängen wird eine kurze Pause erfolgen, in der Sie sich etwas entspannen und ausruhen können. Während der Bewegungsdurchgänge bitte ich Sie, möglichst entspannt zu sitzen, die Augen offen zu halten, auf den Punkt vor Ihnen zu richten und möglichst nicht zu bewegen.

Zweiter Teil (visuelles Oddball-Paradigma):

Sie erhalten jetzt auf dem Bildschirm vor Ihnen abwechselnd die Buchstaben „A“ und „O“ dargeboten. Bitte richten Sie vor Untersuchungsbeginn ihren Blick auf das kleine gelbe Kreuz in der Mitte des Bildschirms vor Ihnen. Ihre Aufgabe soll nun sein zu zählen, wie oft der Buchstabe „A“ auf dem Bildschirm erscheint. Beachten Sie dabei bitte, daß Sie nicht laut mitzählen oder sprechen, da es sonst Störungen bei der Messung der Hirnaktivität gibt. Am Ende werde ich Sie fragen, wie oft der Buchstabe „A“ auf dem Bildschirm erschien. In einem zweiten Durchgang bitte ich Sie, den Buchstaben „O“ zu zählen und am Ende die Anzahl anzusagen.

Wir kommen nun am Schluß zur Erfassung der Positionen. Diese Untersuchung dauert ca. 10 Minuten. Bitte setzen Sie sich an diesen Tisch mit der Kopfstütze und bewegen sich bitte während der gesamten Meßzeit nicht.



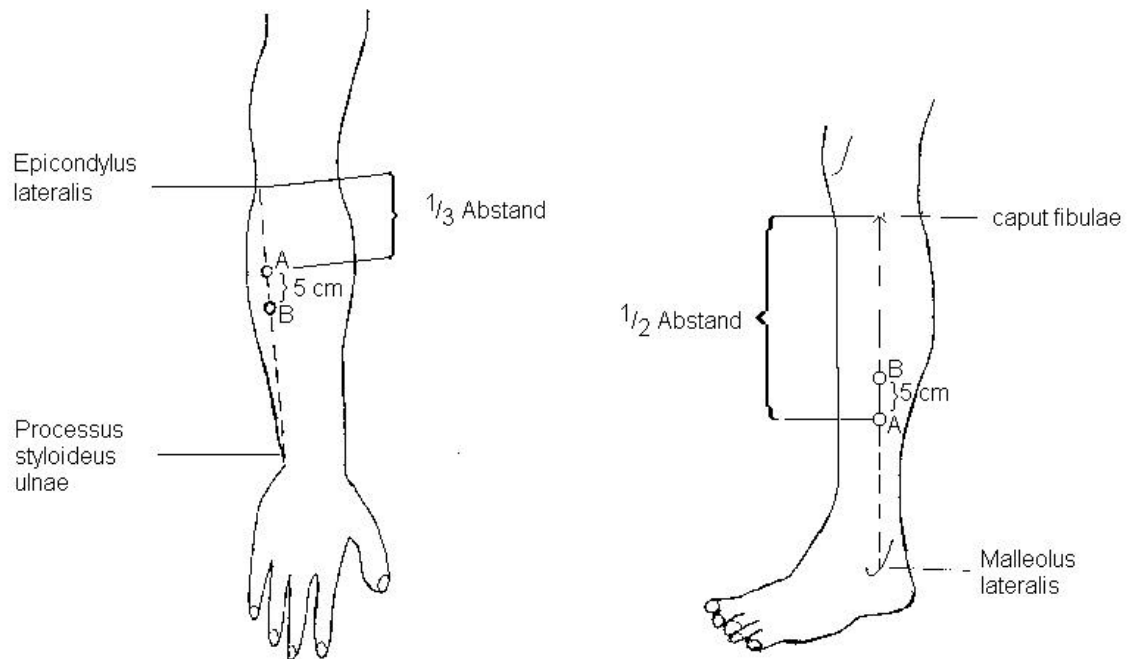
X genutzt für Analyse der P3- Amplituden im Oddball- Paradigma

Anhang 9: EMG- Ableitpositionen für die Studie II

Meßreferenzen für

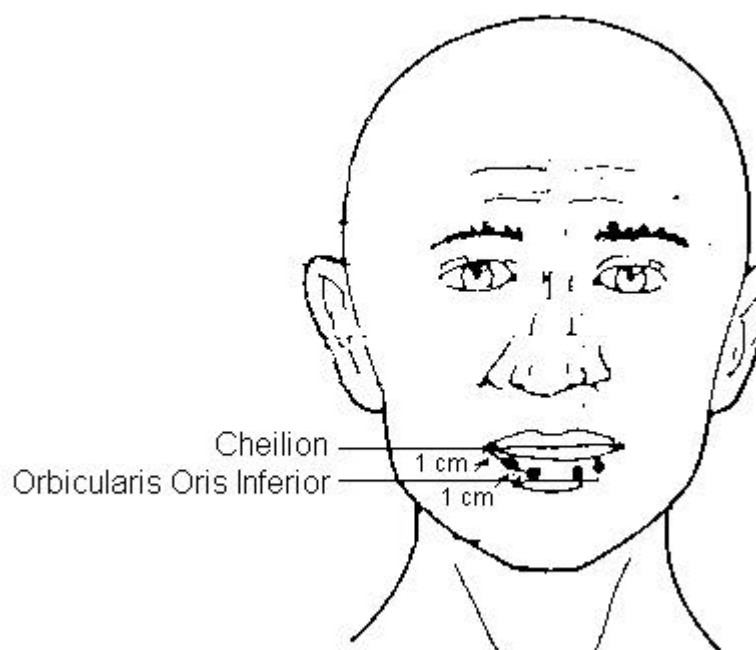
Extensor digitorum communis / carpi

Extensor digitorum longus / peroneus brevis



(nach Lippold, 1967)

Meßreferenzen für Orbicularis Oris



(nach Fridlund & Cacioppo, 1986)

Anhang 10: Anpassungsgüte (Goodness of fit) der Dipollokalisierungen

Anpassungsgüte (Goodness of fit) der Dipollokalisierungen

| Vpn | Hand | Fuß_li | Fuß_re | Mund | gesamt |
|----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 1 | 0.89 | 0.94 | 0.91 | 0.90 | |
| | 0.98 | 0.90 | 0.88 | 0.91 | |
| 9 | 0.94 | 0.94 | 0.97 | 0.93 | |
| 10 | 0.91 | 0.95 | 0.93 | 0.95 | |
| 2 | 0.87 | 0.91 | 0.87 | 0.94 | |
| 4 | 0.96 | 0.96 | 0.99 | 0.83 | |
| 6 | 0.90 | 0.93 | 0.92 | 0.82 | |
| 7 | 0.92 | 0.94 | 0.85 | 0.95 | |
| 3 | 0.93 | 0.96 | 0.98 | 0.90 | |
| 5 | 0.97 | 0.97 | 0.93 | 0.97 | |
| M | 0.93 | 0.94 | 0.92 | 0.91 | 0.92 |
| SD | 0.03 | 0.02 | 0.05 | 0.05 | 0.04 |
| Min | 0.87 | 0.90 | 0.85 | 0.82 | 0.82 |
| Max | 0.98 | 0.97 | 0.99 | 0.97 | 0.99 |

Ergebnisse der Varianzanalyse mit Meßwiederholung für die transkranielle
Magnetstimulation (TMS)

Ergebnisse der Varianzanalyse (ANOVA) mit Meßwiederholung für die Motorschwellen

| | | F | df | P |
|------------------------------|----------------|------|-----|------|
| Motorschwellen (Bizeps) | | | | |
| | Gruppe | .64 | 1,8 | .448 |
| | Seite | 1.34 | 1,8 | .280 |
| | Gruppe x Seite | .01 | 1,8 | .919 |
| Motorschwellen (Zygomaticus) | | | | |
| | Gruppe | .55 | 1,8 | .478 |
| | Seite | .16 | 1,8 | .696 |
| | Gruppe x Seite | 2.16 | 1,8 | .180 |

*** p < .001; **p < .01; * p < .05; (*) p < .10; α = .05 (zweiseitig)

Ergebnisse der Varianzanalyse (ANOVA) mit Meßwiederholung für die MEP-Amplituden

| | | F | Df | p |
|--|----------------|------|-----|------|
| MEP-Amplituden an OKP (Bizeps) ¹ | | | | |
| | Gruppe | 1.41 | 1,7 | .274 |
| | Seite | .81 | 1,7 | .397 |
| | Gruppe x Seite | 1.69 | 1,7 | .234 |
| MEP-Amplituden an OKP (Zygomaticus) ¹ | | | | |
| | Gruppe | .04 | 1,7 | .848 |
| | Seite | -.83 | 1,7 | .392 |
| | Gruppe x Seite | 1.56 | 1,7 | .252 |
| MEP-Amplituden an OKP (Bizeps) ² | | | | |
| | Gruppe | 1.10 | 1,7 | .328 |
| | Seite | .07 | 1,7 | .793 |
| | Gruppe x Seite | 2.98 | 1,7 | .128 |
| MEP-Amplituden an OKP (Zygomaticus) ² | | | | |
| | Gruppe | .11 | 1,7 | .753 |
| | Seite | .29 | 1,7 | .609 |
| | Gruppe x Seite | .57 | 1,7 | .476 |

*** p < .001; **p < .01; * p < .05; (*) p < .10; α = .05 (zweiseitig); 1 = baseline-to-peak; 2 = mean area

Ergebnisse der Varianzanalyse (ANOVA) mit Meßwiederholung für das COG am Bizeps

| | F | df | p |
|-------------------------------|------|-----|------|
| COG (bezogen auf Cz) (Bizeps) | | | |
| Gruppe | .04 | 1,8 | .854 |
| Seite | 1.36 | 1,8 | .278 |
| Gruppe x Seite | .01 | 1,8 | .913 |

*** p < .001; **p < .01; * p < .05; (*) p < .10; α = .05 (zweiseitig)

Ergebnisse der Varianzanalyse (ANOVA) mit Meßwiederholung für die lateral-mediale Distanz der OKP

| | F | df | p |
|---|-------|-----|--------------------------|
| Lateral-mediale Distanz der OKP zu Cz (Bizeps) | | | |
| Gruppe | .46 | 1,8 | .518 |
| Seite | 4.79 | 1,8 | .060 ^(*) |
| Gruppe x Seite | .19 | 1,8 | .673 |
| Lateral-mediale Distanz der OKP zu Cz (Zygomaticus) | | | |
| Gruppe | 4.50 | 1,8 | .067 ^(*) |
| Seite | 2.00 | 1,8 | .195 |
| Gruppe x Seite | 12.50 | 1,8 | .008^{**} |

*** p < .001; **p < .01; * p < .05; (*) p < .10; α = .05 (zweiseitig)

Ergebnisse der Varianzanalyse (ANOVA) mit Meßwiederholung für die laterale und mediale Grenze der Muskelrepräsentation des Bizeps

| | F | df | p |
|--|-------|-----|--------------------------|
| Laterale Grenze der Muskelrepräsentation (bezogen auf Cz) (Bizeps) | | | |
| Gruppe | .05 | 1,8 | .822 |
| Seite | 3.92 | 1,8 | .083 ^(*) |
| Gruppe x Seite | .08 | 1,8 | .784 |
| Mediale Grenze der Muskelrepräsentation (bezogen auf Cz) (Bizeps) | | | |
| Gruppe | .04 | 1,8 | .856 |
| Seite | 14.70 | 1,8 | .005^{**} |
| Gruppe x Seite | .78 | 1,8 | .402 |

*** p < .001; **p < .01; * p < .05; (*) p < .10; α = .05 (zweiseitig)

Ergebnisse der ANOVAs für die P3-Amplituden

Ergebnisse der Varianzanalyse (ANOVA) mit Meßwiederholung unter Einbeziehung des between-subjects-Faktors ‚Gruppe‘ (Phantomschmerz ja/nein) sowie der within-subjects-Faktoren ‚Reizwahrscheinlichkeit‘ (häufig, selten) und ‚Elektrodenposition‘ (frontal, central, parietal):

| | F | df | p |
|--|------|--------|---------------------|
| Gruppe | 5.14 | (1.8) | .053 ^(*) |
| Reizwahrscheinlichkeit | .59 | (1.8) | .464 |
| Gruppe x Reizwahrscheinlichkeit | .16 | (1.8) | .702 |
| Elektrodenposition | .11 | (2.16) | .901 |
| Gruppe x Elektrodenposition | .00 | (2.16) | .997 |
| Reizwahrscheinlichkeit x Elektrodenposition | .68 | (2.16) | .522 |
| Gruppe x Reizwahrscheinlichkeit x Elektrodenposition | .39 | (2.16) | .568 |

*** $p < .001$; ** $p < .01$; * $p < .05$; (*) $p < .10$; $\alpha = .05$ (zweiseitig)

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt,

- daß ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne Zuhilfenahme unerlaubter Hilfsmittel angefertigt habe,
- daß ich mich nicht bereits anderwärts um einen Doktorgrad beworben habe,
- daß ich die zugrundeliegende Promotionsordnung vom 5.August 1996 kenne.

Berlin, im Juni 1998

Anke Karl

LEBENS LAUF

Biographische Daten

Name: Anke Karl
Geburtsdatum/ort: 28. Februar 1969 in Potsdam
Anschrift (dienstl.): Institut für Humanbiologie und Biopsychologie der Technischen Universität Dresden
Zellescher Weg 17
01069 Dresden
Tel.: 0351 / 463 6002
Fax: 0351 / 463 7274
E-Mail: karl@psy1.psych.tu-dresden.de

Schul Ausbildung und Studium

1975 - 1985: Polytechnische Oberschule Sternberg (Mecklenburg):
- 1985: Mittlere Reife
1985 - 1987: Erweiterte Oberschule Brüel (Mecklenburg):
- 1987: Hochschulreife
1988 - 1995: Studium der Psychologie (Humboldt-Universität zu Berlin; University of Stirling (Scotland, U.K.))

Beruflicher Werdegang

März - September 1995: Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie der Universität Tübingen (Leitung: Prof. Dr. Niels Birbaumer)
Arbeitsgebiete: Korticale Reorganisation und Phantomschmerz, Psychophysiologie der Posttraumatischen Belastungsreaktion, Schmerzgedächtnis

Sept. 1995 - Nov. 1997: Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Lehrstuhl Klinische Psychologie und Verhaltensneurowissenschaft der Humboldt-Universität zu Berlin (Leitung: Prof. Dr. Herta Flor),
Arbeitsgebiete: *Forschung*: Korticale Reorganisation und Phantomschmerz, Psychophysiologie der Posttraumatischen Belastungsreaktion, Schmerzgedächtnis, *Lehre*: Affektive Störungen WS 95/96; Klinische Psychophysiologie SS 96; Sexuelle Störungen WS 96/97; *Ambulanz für Psychotherapie*: Betreuung von Studenten bei der Durchführung psychodiagnostischer Untersuchungen, Verhaltenstherapie bei Schmerz

seit Dez. 1997 Hochschulassistentin am Institut für Humanbiologie und Biopsychologie der Technischen Universität Dresden (Leitung: Prof. Dr. Peter Dettmar),
Arbeitsgebiete: *Forschung*: Psychophysiologie der Posttraumatischen Belastungsreaktion, *Lehre*: Biopsychologiepraktikum SS 98

Zusatzqualifikationen

Therapieausbildung: seit Juli 1997 am Institut für Verhaltenstherapie GmbH (Brandenburg), von der KBV anerkanntes Ausbildungsinstitut
Sprachen: Englisch und Russisch